

2,5-*cis*-Disubstituierte Pyrrolidine, eine neue Klasse hochselektiver Liganden für die enantioselektive Katalyse

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.) im Fach Chemie
an der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften der Universität
Bayreuth

Vorgelegt von
Johannes Kaldun, M. Sc.
Geboren in Neustadt an der Waldnaab

Bayreuth, 2016

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum zwischen April 2012 und September 2015 am Lehrstuhl für Organische Chemie I, NW2 an der Universität Bayreuth unter der Betreuung von Prof. Dr. Matthias Breuning angefertigt.

Dissertation Eingereicht am: 28.09.2016

Zulassung durch die Promotionskommission: 19.10.2016

Wissenschaftliches Kolloquium: 22.12.2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Stefan Schuster

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Matthias Breuning	(Erstgutachter)
Prof. Dr. Rainer Schobert	(Zweitgutachter)
Prof. Dr. Mukundan Thelakkat	(Vorsitz)
Prof. Dr. Birgit Weber	

Für meine Familie

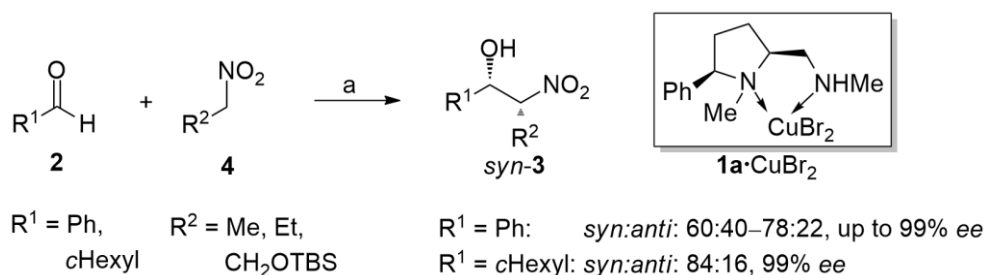
Abkürzungsverzeichnis

Å	Angström
Äquiv.	Äquivalente
Ar	Aryl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
BOX	Bis(oxazolin)
CBS	Corey, Bakshi, Shibata-Reduktion
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CTAB	Cetyltrimethylammoniumbromid
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
cHex	Cyclohexyl
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Ms	Methansulfonyl
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazan
<i>n</i> Oct	<i>n</i> -Octyl
cPent	Cyclopentyl
Piv	Pivaloyl
Py	Pyridinyl
RT	Raumtemperatur
SAMP	(<i>S</i>)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluol
Ts	Toluolsulfonyl

Inhaltsverzeichnis

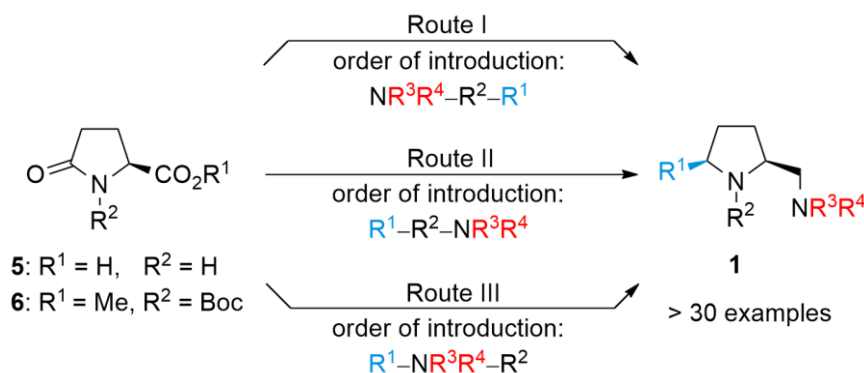
1. Summary/Zusammenfassung	1
1.1 Summary	1
1.2 Zusammenfassung	4
2. Motivation	7
3. Kenntnisstand	9
3.1 Enantioselektive Katalyse	9
3.2 Kupfer-katalysierte enantioselektive Henry-Reaktionen	10
3.2.1 C ₂ -symmetrische Liganden in der Kupfer-katalysierten enantioselektiven Henry-Reaktion	11
3.2.1.1 Axialchirale Liganden	11
3.2.1.2 BOX-Liganden	12
3.2.2 Prolin-abgeleitete Liganden in der Kupfer-katalysierten enantioselektiven Henry-Reaktion	13
3.2.2.1 Katalysator nach Singh und Mitarbeitern	14
3.2.2.2 Katalysator nach Zhou und Mitarbeitern	15
3.2.2.3 Katalysator nach Wang und Mitarbeitern	16
3.2.2.4 Stereochemische Betrachtung der Komplexe 26·CuCl ₂ und 29	18
3.3 Enantioselektive Reduktionen mit CBS-Katalysatoren	20
3.4 Synthetische Zugänge zu disubstituierten Pyrrolidinen	24
3.4.1 Substitution an Position 2	24
3.4.2 Substitution an Position 3	25
3.4.3 Substitution an Position 4	26
3.4.4 Substitution an Position 5	28
3.5 Grundsätzliche Überlegungen zu substituierten Pyrrolidin-Liganden in der enantioselektiven Katalyse	32
4. Überblick über die Forschungsergebnisse	33
4.1 Synthese der 5- <i>cis</i> -substituierten Prolinamin-Liganden	33
4.1.1 Route I – Späte Variation von R ¹ und R ²	33
4.1.2 Route II – Späte Variation von R ³ und R ⁴	35
4.1.3 Route III – Späte Variation von R ²	38
4.2 Optimierung der Parameter für enantioselektive Henry-Reaktionen	40
4.2.1 Struktur-Selektivitätsuntersuchungen der Pyrrolidindiamine in der enantioselektiven Henry-Reaktion	40
4.2.2 Ausarbeitung der optimalen Bedingungen für aromatische Aldehyde und Reevaluierung des Substituenten R ¹	42
4.2.3 Ausloten der Substratbreite für aromatische und allylische Aldehyde	47

4.2.4 Optimierung der Bedingungen für aliphatische Aldehyde	49
4.2.5 Ausloten der Substratbreite für aliphatische Aldehyde	49
4.2.6 Enantio- und diastereoselektive Henry-Reaktionen	50
4.3 Enantioselektive Reduktionen von Ketonen mit 2,5- <i>cis</i> -disubstituierten Pyrrolidinen	52
4.3.1 Synthese der Katalysatoren	52
4.3.1.1 Synthese des Borsäureesters 7	52
4.3.1.2 Synthese des Boronsäureesters 8	54
4.3.2 Struktur-Selektivitätsuntersuchungen in der enantioselektiven Reduktion von Ketonen	55
5. Literaturverzeichnis	58
6. Darstellung des Eigenanteils	66
6.1 Flexible und modulare Synthese der 5- <i>cis</i> -substituierten Prolin-amine ausgehend von L-Pyroglutaminsäure	66
6.2 (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-Methylaminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidin, ein Diamin-Ligand für die enantioselektive, Kupfer-katalysierte Henry-Reaktion	67
6.3 Struktur-Aktivitätsuntersuchungen von 5- <i>cis</i> -substituierten Prolinaminen als Liganden in der enantioselektiven Henry-Reaktion	68
6.4 Enantioselektive Reduktion von prochiralen Ketonen unter Katalyse von neuartigen Oxazaborolidinen	69
7. Publikationen	70
7.1 Flexible and Modular Syntheses of Enantiopure 5- <i>cis</i> -Substituted Prolinamines from L-Pyroglutamic Acid	70
7.2 (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-Methylaminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidine, a chiral diamine ligand for copper(II)-catalysed Henry reactions with superb enantiocontrol	184
7.3 Evaluation of 5- <i>cis</i> -Substituted Prolinamines as Ligands in Enantioselective, Copper-Catalyzed Henry Reactions	237
7.4 Enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by tricyclic 1,3,2-oxazaborolidines	294
8. Publikationsliste	328
9. Danksagung	329
10. (Eidesstattliche) Versicherungen und Erklärungen	330



Scheme 2. Results of the Nitroaldol reaction of aldehydes with various nitroalkanes. *Reagents and conditions:* a) **1a**-CuBr₂ (8.0 mol%), NEt₃ (6.0 mol%), THF, -20 °C.

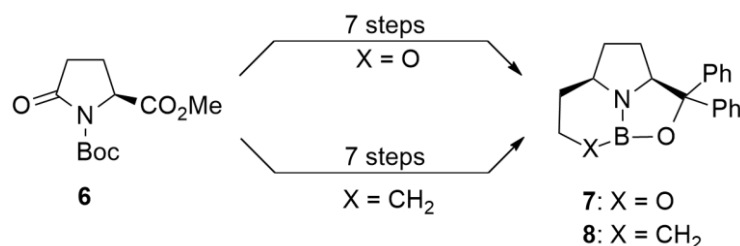
For these extraordinary results, a smart ligand design, the synthesis and testing of a broad variety of ligands, and the optimization of all relevant reaction conditions was necessary. Initial concept for the design of the ideal catalyst structure was that a substituent in the *cis*-5-position might enhance the chirality transfer significantly by the steric demand in direct proximity to the reaction center (blue, Scheme 3).



Scheme 3. Synthesis sequence towards 2,5-disubstituted pyrrolidine diamines **1**. The three routes differ in the order, in which the substituents $\text{R}^1\text{--R}^4$ are attached.

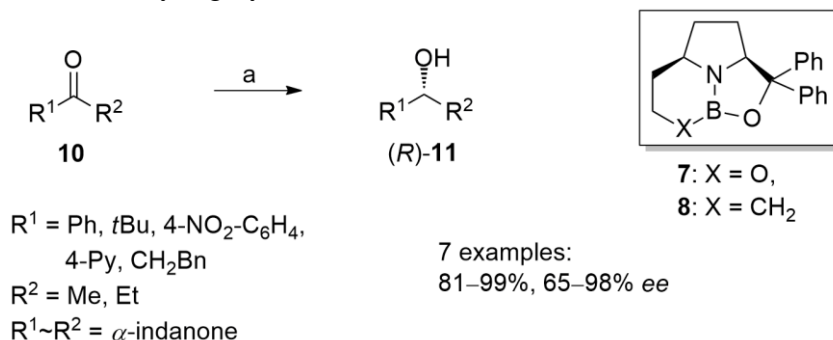
In order to find the most effective ligand among the 2,5-disubstituted pyrrolidines **1**, it was necessary to gain fast access to a structurally broad variety of compounds. Within this thesis, modular and efficient synthetic routes were developed, which differ in the order of introduction of the substituents $\text{R}^1\text{--R}^4$ (Scheme 3). All ligands **1** are accessible in 5–10 steps from L-pyroglutamic acid (**5**) or its also commercially available *N*-Boc-methyl ester **6**. Following these routes, it was possible to gain structural diversity in every position of **1**. More than 30 diamine ligands **1** had been synthesized and tested in the enantioselective Henry reaction. Variation of the substituents $\text{R}^1\text{--R}^4$ (different steric and electronic properties) and optimization of the reaction conditions permitted a detailed insight into the catalytic process.

Attractive interactions of the substituent in 5-*cis*-position can also be used in enantioselective catalysis. The tricyclic oxazaborolidines **7** and **8**, which are based on the known CBS-catalysts **9**, fulfill this requirement. Structural feature of **7** and **8** is the connection between the bor(on)ic acid moiety and the pyrrolidine ring. The advantage of the tricyclic structures of **7** and **8** is, that both, nitrogen and boron are forced into a tetrahedral geometry. The resultant loss of hyperconjugation between the nitrogen lone pair and the unoccupied orbital at the boron atom should enhance the Lewis-basic character of the nitrogen atom and the Lewis acidity of the boron center. It was anticipated that this should lead to a stronger coordination of the reducing agent and to a stronger activation of the substrate carbonyl group.



Scheme 4. Synthesis of the tricyclic oxazaborolidines **7** and **8** from *N*-Boc-methyl pyroglutamate (**6**).

The catalysts **7** and **8** were each synthesized in seven steps from commercially available *N*-Boc-methyl pyroglutamate (**6**, Scheme 4) and tested in the enantioselective borane reduction of prochiral ketones **10**. After optimizing the reaction conditions, catalyst **7** showed, compared to the known CBS-catalyst **9a**, similar or even higher selectivities with different substrates (Scheme 5). Aryl-alkyl ketones, dialkyl ketones and 4-acetylpyridine – the latter one is certainly a problematic substrate – were reduced to the corresponding alcohols (*R*)-**11** with very high yields and selectivities (81–99%, 65–98% *ee*).



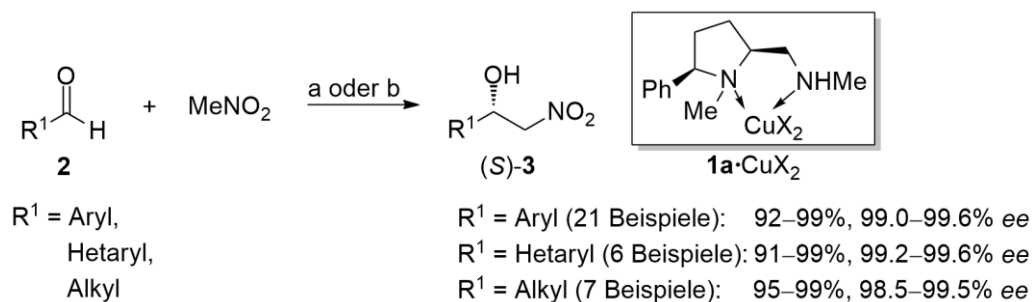
Scheme 5. Results of the enantioselective reduction of prochiral ketones in the presence of oxazaborolidine catalysts **7** and **8**. *Reagents and conditions:* a) 5.0 mol% **7** or **8**, $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, 20 °C, toluene.

The relative reaction rates with **7** and **8**, as compared to **9a**, were deduced from competition experiments. The rates were in the order $\mathbf{9a} \approx \mathbf{7} \gg \mathbf{8}$. It turned out that the anticipated activating effect due to the bowl-like shape was not as strong as expected or over-compensated by other factors.

In the course of this work, 5-*cis*-substituted proline derivatives were introduced as chiral ligands in asymmetric catalysis. Based on their success, especially in enantioselective Henry reactions, a wide field of new, interesting catalysts might open up.

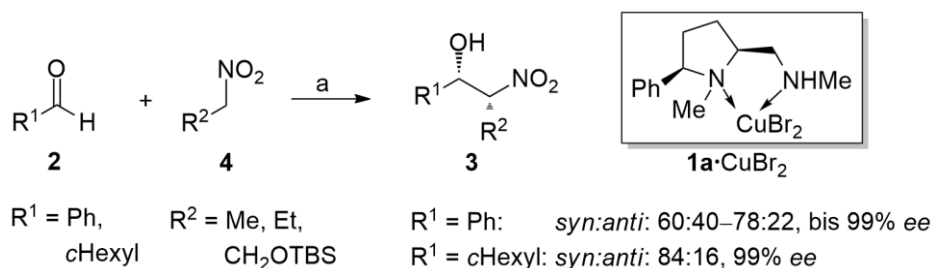
1.2 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das derzeit beste und effizienteste Katalysatorsystem für enantioselektive Nitroaldol-Reaktionen von Aldehyden mit Nitromethan entwickelt. Die Verwendung eines Komplexes aus 2-*cis*-Aminomethyl-5-phenylpyrrolidin **1a** und CuCl₂ oder CuBr₂ lieferte die Produkte einer breiten Substratpalette mit exzellenten Ausbeuten und unübertroffenen Enantioselektivitäten (Schema 6). Für 21 Beispiele von unterschiedlich substituierten, aromatischen Aldehyden **2** wurden mit nur 2.0 Mol-% **1a**·CuBr₂ bei –25 °C Ausbeuten zwischen 92 und 99% erreicht, bei den Enantioselektivitäten der β-Nitroalkohole **3** konnten durchwegs mehr als 99.0%, in einigen Fällen sogar 99.6% *ee*, erreicht werden. Ein ähnliches Bild ergab sich bei den getesteten heteroaromatischen Aldehyden **2**, wo die Ausbeuten für sechs repräsentative Beispiele zwischen 91 und 99% mit Enantioselektivitäten zwischen 99.2 und 99.6% *ee* lagen. Für α,β-ungesättigte Aldehyde wurden im Falle von Zimtaldehyd 99.3% *ee* und für 2-Hexenal 98.7% *ee* gefunden. Die Umsetzung von aliphatischen Aldehyden erforderte eine Anpassung der Reaktionsbedingungen. So wurde die Katalysatorbeladung auf 8.0 Mol-% **1a**·CuCl₂ und die Temperatur auf –20 °C erhöht, was in sieben Beispielen für Ausbeuten über 95% und Enantioselektivitäten zwischen 98.5% und 99.5% *ee* führte.



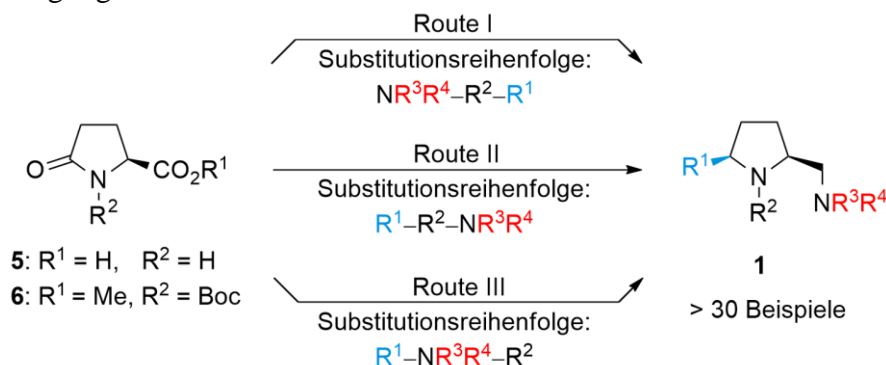
Schema 6. Ergebnisse der **1a**·CuX₂-katalysierten, enantioselektiven Henry-Reaktionen verschiedener Aldehydklassen mit Nitromethan. *Reagenzien und Bedingungen:* a) Aromatische und heteroaromatische Aldehyde: **1a**·CuBr₂ (2.0 Mol-%), NEt₃ (1.5 Mol-%), THF, –25 °C; b) Aliphatische Aldehyde **1a**·CuCl₂ (8.0 Mol-%), NEt₃ (6.0 Mol-%), THF, –20 °C.

Auch enantio- und diastereoselektive Reaktionen mit den Nitroalkanen **4** lieferten sehr gute Ergebnisse (Schema 7). In der Reaktion mit Benzaldehyd wurden *syn:anti*-Verhältnisse von 60:40 (R² = Me) bis zu 78:22 (R² = Et, CH₂OTBS) mit gleichzeitig exzellenten Enantioselektivitäten (*syn*-**3**: 98–99% *ee*; *anti*-**3**: 82–93% *ee*) erreicht. Das höchste Diastereomerenverhältnis wurde mit Cyclohexancarbaldehyd und Nitropropan erhalten (84:16; 99% *ee syn/anti*-**3**).



Schema 7. Ergebnisse der Henry-Reaktionen verschiedener Aldehyde mit unterschiedlichen Nitroalkanen. *Reagenzien und Bedingungen:* a) **1a**·CuBr₂ (8.0 Mol-%), NEt₃ (6.0 Mol-%), THF, –20 °C.

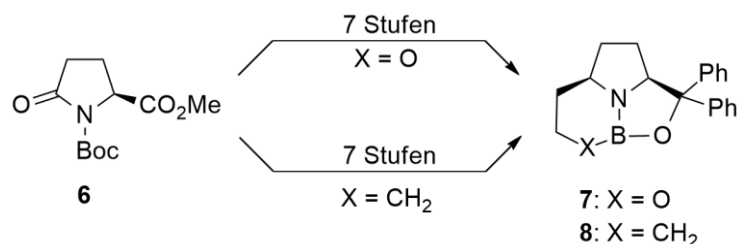
Für diese hervorragenden Ergebnisse waren ein intelligentes Liganden-Design, die Synthese und Testung einer Vielzahl strukturell unterschiedlicher Liganden und die Optimierung aller relevanten Reaktionsparameter notwendig. Ausgangspunkt für die Überlegungen zur Ligandstruktur **1** war, dass ein 5-*cis*-ständiger Rest (blau, Schema 8) am Pyrrolidin-Ring eines Prolinamins durch sterische Abschirmung in direkter Nachbarschaft zum Reaktionszentrum eine Verbesserung der Chiralitätsübertragung bewirken sollte.



Schema 8. Synthesesequenzen zu 2,5-*cis*-disubstituierten Pyrrolidinaminen **1**. Die drei Routen unterscheiden sich in der Reihenfolge, in denen die Reste $\text{R}^1\text{-R}^4$ eingeführt werden.

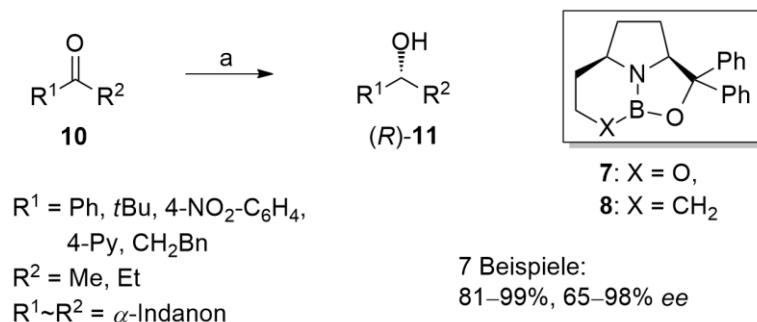
Für die Suche nach dem Liganden mit den besten Eigenschaften, mussten zunächst effiziente und modulare Synthesen erarbeitet werden. Die Diamine **1** sind über drei verschiedene Routen in 5–10 Stufen zugänglich, die alle von Pyroglutaminsäure (**5**) oder dem ebenfalls kommerziell erhältlichen *N*-Boc-Methylester **6** starten. Die jeweiligen Synthesestrategien unterscheiden sich in der Reihenfolge, in der die Reste $\text{R}^1\text{-R}^4$ eingeführt werden. In kurzer Zeit wurde so eine große Ligandbibliothek aufgebaut, aus welcher 33 verschiedene Diaminliganden auf ihr Potential in der enantioselektiven Henry-Reaktion untersucht wurden. Variation der Substituenten $\text{R}^1\text{-R}^4$ (unterschiedliche sterische und elektronische Eigenschaften) und Optimierung der Reaktionsparameter lieferten ein detailliertes Bild über die Gegebenheiten des Katalysatorsystems.

Auch attraktive Wechselwirkungen eines Substituenten in 5-*cis*-Position sollten sich in der enantioselektiven Katalyse nutzen lassen. Die tricyclischen Oxazaborolidine **7** und **8**, die auf Basis der CBS-Katalysatoren **9** entwickelt wurden, erfüllen diese Anforderung. Strukturelle Besonderheit der Katalysatoren ist die Verbindung des Bor(on)säurerests mit dem Pyrrolidinring und die damit verbundene Ausbildung eines tricyclischen Systems. Vorteil der Strukturen **7** und **8** ist, dass in ihnen sowohl der Pyrrolidinstickstoff als auch das Boratom in eine tetraedrische Geometrie gezwungen werden. Der daraus resultierende Verlust von Hyperkonjugation zwischen freiem Elektronenpaar des Stickstoffs und unbesetztem Orbital des Boratoms sollte den Lewis-basischen Charakter des Stickstoffatoms und die Lewis-Acidität des Boratoms verstärken. Dies, so die initiale Annahme, müsste sowohl eine stärkere Koordination des Reduktionsmittels als auch eine stärkere Aktivierung der Carbonylgruppe des Substrats bewirken.



Schema 9. Synthese der tricyclischen Oxazaborolidine **7** und **8** ausgehend von *N*-Boc-Methylpyroglutamat (**6**).

Die Katalysatoren **7** und **8** wurden in jeweils sieben Stufen aus kommerziell erhältlichem *N*-Boc-Methylpyroglutamat (**6**) dargestellt (Schema 9) und auf ihre katalytischen Eigenschaften in der enantioselektiven Reduktion von Ketonen **10** untersucht. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden Selektivitäten gefunden, die mit denen des CBS-Katalysators **9a** vergleichbar oder höher waren. Die Substratazeptanz wurde an Aryl-Alkylketonen, Dialkylketonen und an 4-Acetylpyridin – letzteres ist als durchaus problematisches Substrat anzusehen – untersucht. Die jeweiligen chiralen Alkohole (*R*)-**11** wurden in sehr hohen Ausbeuten und mit guten bis exzellenten Enantioselektivitäten erhalten (81–99%, 65–98% *ee*).



Schema 10. Ergebnisse der enantioselektiven Reduktionen prochiraler Ketone **10** in Gegenwart der Oxazaborolidine **7** und **8**. *Reagenzien und Bedingungen:* a) 5.0 Mol-% **7** oder **8**, Toluol, 20 °C.

Zur Untersuchung der erwarteten Leistungssteigerung im Vergleich mit dem bekannten CBS-Katalysator **9a** wurden Konkurrenzexperimente durchgeführt. Dabei stellte sich folgende Reihenfolge heraus: **9a** \approx **7** \gg **8**. Folglich traten die beschleunigenden Effekte nicht im erwarteten Maße auf oder wurden von gegenläufigen Einflüssen überkompensiert.

Im Zuge dieser Arbeit wurden erstmals 5-*cis*-substituierte Prolinderivate als chirale Liganden in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt. Aufbauend auf den erzielten Erfolgen, speziell in den enantioselektiven Henry-Reaktionen, könnte sich ein weites Feld an neuen, interessanten Katalysatoren eröffnen.

2. Motivation

Prolin findet in vielen Bereichen der enantioselektiven Katalyse schon seit langem breite Anwendung. Sowohl als Ausgangsmaterial für Liganden als auch in Organokatalysatoren werden vom Prolin abgeleitete Moleküle zur Übertragung chiraler Information genutzt. Prominente Beispiele sind hier die CBS-Reduktion,^{1,2} die übergangsmetallkatalysierte enantioselektive Henry-Reaktion³⁻⁶ oder organokatalytische Prozesse wie Aldolreaktionen.⁷⁻⁹ Obwohl in Bezug auf Prolinderivate in der enantioselektiven Katalyse eine unüberschaubare Vielzahl an Strukturvariationen existiert, wurden in der überwiegenden Anzahl der Fälle entweder die Aminofunktion oder die ursprüngliche Carboxylgruppe verändert. Diese Positionen sind zwar synthetisch am leichtesten zugänglich, aber das gesamte Bild des Potentials dieser Liganden bleibt so noch unvollständig. In der Literatur werden verschiedene Syntheserouten beschrieben, mit denen alle Positionen des zentralen Pyrrolidinrings in beiden stereochemischen Ausprägungen substituiert werden können. Umso verwunderlicher scheint deshalb, dass die so veränderten Proline als Liganden in der enantioselektiven Katalyse nur wenig Beachtung fanden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Klasse der Prolin-abgeleiteten Liganden um diese neue Facette zu erweitern. Dazu wurde zunächst die Position bestimmt, an der ein Substituent den größten Einfluss auf das Reaktionszentrum ausübt und potenzielle Übergangszustände am stärksten differenziert würden, was die Effizienz des Chiralitätstrfers steigern sollte. Als aussichtsreichstes Substitutionsmuster wurde das 5-*cis*-substituierte Prolin bestimmt, da hier der Substituent am weitesten in die Reaktionssphäre hinein ragt, und so direkten Einfluss auf das stereochemische Ergebnis der Reaktion nehmen kann. In Abbildung 1 ist ein oktaedrischer Komplex **A** gezeigt, dessen Ligand die oben genannte Anordnung aufweist. Hier wird deutlich, dass eine der apikalen Positionen des Oktaeders vom Substituenten R^1 abgeblockt wird, was die Anzahl der Übergangszustände in einem katalytischen Prozess einschränken und einen besseren Chiralitätstransfer bewirken sollte.

Anstelle der sterischen Abschirmung wäre auch ein Substituent an 5-*cis*-Position mit attraktiver Wechselwirkung zum katalytisch aktiven Zentrum vorstellbar. Da dann drei der Positionen im gezeigten tetraedrischen Komplex **B** durch den Liganden belegt sind (N, O, Z), kann das Substrat nur noch an der verbleibenden Position des Komplexes koordiniert werden. Die räumliche Umgebung dieser freien Koordinationsstelle müsste dann die enantioselektive Induktion bewirken. Auch hierdurch wird die Anzahl an möglichen Übergangszuständen oder Koordinationsisomeren eingeschränkt, was sich positiv auf die Enantioselektivität einer Katalyse auswirken könnte.

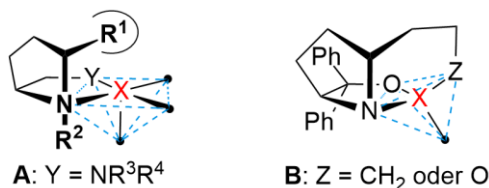


Abbildung 1. Komplexe von 5-*cis*-substituierten Prolinliganden. **A)** Abschirmung einer Position im Oktaeder durch den 5-*cis*-Substituenten; **B)** tetraedrischer Komplex mit einem tridentaten Liganden, wobei die dritte Bindungsstelle durch den 5-*cis*-Substituenten generiert wird.

Als Modellreaktion für den Fall **A** wurde die Henry-Reaktion gewählt, da die dafür bereits bekannten Kupferkomplexe^{3,4} mit Prolindaminen gute Referenzpunkte für die eigenen Katalysatoren darstellen. Für **B** schien die CBS-Reduktion das geeignete Testsystem, da mit dem geplanten Katalysator ein ähnlicher Übergangszustand modelliert werden kann. Weiterhin ist dieser katalytische Prozess gut untersucht,^{2,10,11} was eine Beurteilung des Potentials der eigenen Katalysatoren ermöglicht.

Um die Eigenschaften einer breiten Palette an 2,5-*cis*-disubstituierten Pyrrolidinliganden untersuchen zu können, musste zunächst eine modulare und effiziente Synthesestrategie entwickelt werden. Anschließend sollte durch ausführliche Struktur-Selektivitätsuntersuchungen der jeweils optimale Katalysator ermittelt werden. Außerdem sollte ein umfangreiches Screening der wesentlichen Reaktionsparameter durchgeführt werden, um ein möglichst detailreiches Bild der Leistungsfähigkeit der Katalysatorsysteme zu erhalten. Schlussendlich sollten substratspezifische Einflüsse auf die Enantioselektivität untersucht werden, um einerseits Rückschlüsse auf Wechselwirkungen zwischen Substrat und Katalysator ziehen zu können und andererseits die Leistungsfähigkeit des Gesamtsystems über eine breite Substratpalette hinweg zu beweisen.

Für die Oxazaborolidine (**B**) wurden zwei Katalysatoren mit unterschiedlichen Oxidationsstufen entwickelt, um den Einfluss der Lewis-Acidität auf die Aktivität und Selektivität der Reduktion von prochiralen Ketonen zu untersuchen. Dazu mussten die jeweiligen Synthesen geplant und durchgeführt werden, die wesentlichen Reaktionsparameter untersucht und anhand verschiedener Substrate die Anwendbarkeit der Katalysatoren überprüft werden.

3. Kenntnisstand

In diesem Abschnitt soll der Bogen von allgemeinen Überlegungen zur enantioselektiven Katalyse hin zu prominenten Beispielen geschlagen werden. Dabei stehen enantioselektive Henry-Reaktionen im Vordergrund, aber auch CBS-Reduktionen werden beschrieben. Abschließend wird speziell auf die Synthese und Eigenschaften von substituierten Prolinen eingegangen.

3.1 Enantioselektive Katalyse

In der enantioselektiven Katalyse wird die Strukturinformation eines chiralen Katalysators auf das Reaktionsprodukt übertragen,¹² was unter idealen Bedingungen zur ausschließlichen Bildung nur eines der möglichen Stereoisomeren führt. Die Wichtigkeit dieses Forschungsgebietes zeigt die Verleihung des Nobelpreises im Jahre 2001 an William S. Knowles, Ryoji Noyori und K. Barry Sharpless für ihre Grundlagenforschungen auf diesem Gebiet.¹³ Seit den ersten Arbeiten wurden nicht nur immer effizientere Katalysatoren, sondern auch enantioselektive katalytische Protokolle für eine Vielzahl an Reaktionen entwickelt.

Die Fortschritte auf diesem Gebiet basieren vor allem auf den vielfältigen Vorteilen, welche die Katalyse gegenüber anderen Methoden zur Darstellung von chiralen Molekülen bietet. Vor allem die Erkenntnis in der medizinischen Chemie, dass enantiomere Formen eines Wirkstoffs nicht nur unterschiedlich aktiv sein können, sondern unter Umständen auch schädliche Wirkungen haben können,¹⁴ hat zu einer Anpassung der Vorschriften in der Arzneimittelzulassung geführt. So müssen z. B. nach den Richtlinien der FDA beide enantiomere Formen eines Wirkstoffkandidaten auf mögliche toxische Wirkungen untersucht werden.^{15,16} Dadurch haben sich der Bedarf und die wirtschaftliche Bedeutung von enantioselektiven Synthesen immer weiter erhöht. Inzwischen sind ein Großteil der neu zugelassenen Medikamente chirale Verbindungen, für deren Darstellung ineffektive Methoden wie die Racematspaltung in zunehmenden Maße von asymmetrischer Katalyse abgelöst werden.¹⁷

In der Vergangenheit wurden viele Medikamente durch Synthese des Racemats dargestellt und dann einer Racematspaltung unterzogen.¹⁸ Dazu wird das racemische Produkt einer Reaktion mit einem chiralen, enantiomerenreinen Hilfsstoff verknüpft oder kristallisiert, wodurch Diastereomerenpaare entstehen. Die einzelnen Diastereomere haben unterschiedliche chemische und physikalische Eigenschaften, aufgrund derer sie getrennt werden können. Die Materialverluste bei solchen Prozessen sind allerdings immens, da, bis auf wenige Ausnahmen, nur maximal 50% des Produktes genutzt werden können. Auch wenn der chirale Hilfsstoff in den meisten Fällen wiedergewonnen werden kann, so ist ein großer Einsatz von Reagenzien und Lösungsmitteln bei dieser Methode der Enantiomerentrennung unvermeidbar. Durch die Entwicklung von dynamischen Prozessen (dynamische kinetische Racematspaltung) können die Nachteile dieser Methode etwas

abgemildert werden, aber streng genommen stellt letzteres auch einen asymmetrisch katalysierten Prozess dar.

Auch die stöchiometrische Verwendung von chiralen Auxiliaren, deren prominenteste Vertreter in Abbildung 2 dargestellt sind (Enders-Auxiliar **12**,¹⁹ Evans-Auxiliar **13**,²⁰ Myers-Auxiliar **14**,²¹ 1-Phenylethanol **15**, 1-Phenylethylamin **16**), ist mit einem hohen Materialeinsatz verbunden. Das benötigte chirale Auxiliar muss in mehreren Stufen präpariert, in stöchiometrischer Menge kovalent an das Substrat in einem separaten Schritt angefügt und nach der gewünschten Reaktion wieder entfernt werden. Dies erfordert zwei zusätzliche Schritte in der Synthese der Zielverbindung mit allen damit einhergehenden Nachteilen, wie Verlusten an eingesetztem Material durch Aufreinigungsschritte oder Nebenreaktionen und dem Einsatz von Ressourcen wie z. B. Lösungsmitteln, Reagenzien und Zeit. Der Vorteil gegenüber der Racematspaltung ist jedoch, dass nicht 50% des Edukts verworfen werden müssen, sondern nahezu das gesamte Material in der Synthese weiter geführt werden kann.

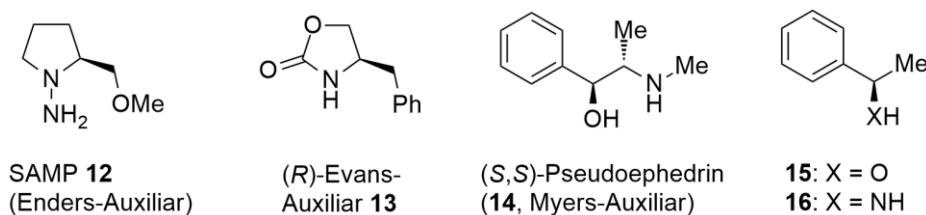


Abbildung 2. Strukturen der prominentesten chiralen Auxiliare **12–16** in der enantioselektiven Synthese.¹⁹⁻²¹

Die enantioselektive Katalyse kommt ohne all diese Nachteile aus, da es weder notwendig ist, ein chirales Auxiliar in zusätzlichen Schritten einzuführen und anschließend wieder abzuspalten, noch ist eine materialintensive Racematspaltung erforderlich. Durch die Absenkung der Aktivierungsenergie durch den Katalysator sind meist auch mildere Bedingungen (niedrigere Temperatur, weniger aggressive Reagenzien) für die Reaktion realisierbar. Dieser Umstand senkt auch die Wahrscheinlichkeit, dass thermisch induzierte Nebenreaktionen auftreten. Zwar muss auch der chirale Ligand hergestellt werden, allerdings erlaubt der Einsatz von substöchiometrischen Mengen an chiralem Katalysator eine Vervielfachung der chiralen Information. Dies führt auch zu einer signifikanten Verringerung der Abfallmengen und benötigten Ressourcen im Vergleich zu den anderen vorgestellten Methoden.¹²

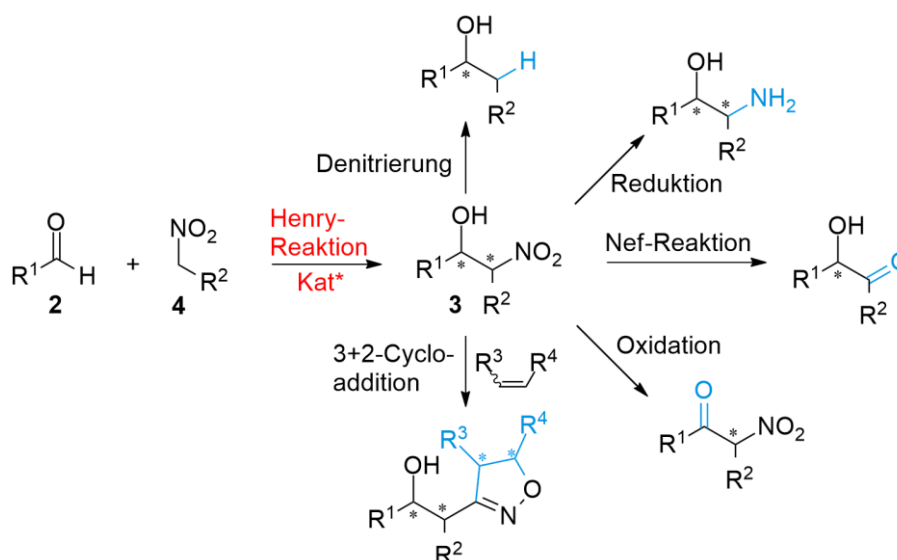
Aktuell weist der Trend in der asymmetrischen Katalyse auf den Ersatz von Übergangsmetallen wie Ir, Rh, Ru, Pt, Au oder Pd durch preiswerte und weniger toxische Metalle wie Cu, Co, Fe oder auch Ni. Reaktionen, die in umweltverträglicheren Lösungsmitteln durchführbar sind („green chemistry“),²²⁻²⁴ stehen ebenso im Fokus wie effiziente Ligandsynthesen.

3.2 Kupfer-katalysierte enantioselektive Henry-Reaktionen

Die Henry-Reaktion (Nitroaldolreaktion) ist eine der am längsten bekannten Reaktionen in der organischen Chemie. Sie wurde 1895 von Louis Henry entdeckt, als er Nitromethan und Acetaldehyd mit einer katalytischen Menge an Kaliumhydroxid zum entsprechenden

β -Nitroalkohol umsetzte.²⁵ Der nächste wichtige Schritt in der Entwicklung dieser Reaktion, die Entdeckung eines katalytischen enantioselektiven Protokolls durch Shibasaki und Mitarbeiter,²⁶ ließ fast 100 Jahre auf sich warten. Seitdem wurden viele neue, effizientere Katalysatoren für die Henry-Reaktion entwickelt, nicht zuletzt angetrieben vom hohen synthetischen Wert der Produkte dieser Transformation.^{18,27-30}

Die gebildeten β -Nitroalkohole **3** besitzen, je nach eingesetztem Nitroalkan, ein oder zwei neue Stereozentren. In Schema 11 ist die Henry-Reaktion mit einigen möglichen Folgereaktionen dargestellt, bei denen mindestens ein Stereozentrum des ursprünglichen β -Nitroalkohols **3** erhalten bleibt. Ein hochselektiver Katalysator, der Produkte mit vorhersagbarer Konfiguration unter milden Bedingungen bildet, wäre ein wertvolles Werkzeug, das nicht nur in der pharmazeutischen Chemie, sondern auch in der Naturstoffchemie oder zur Synthese von Feinchemikalien verwendet werden könnte.



Schema 11. Die enantioselektive Henry-Reaktion (**2** + **4** \rightarrow **3**) und einige Optionen nachfolgender Transformationen, die zu chiralen Produkten führen.

Eine besondere Rolle bei der enantioselektiven Henry-Reaktion spielen vor allem von verschiedenen Grundstrukturen abgeleitete Amino- oder Imino-Kupfer-Komplexe. Neben C_2 -symmetrischen Liganden wie BINOL und BOX haben sich Prolin-abgeleitete Strukturen als effektiv herausgestellt. Im Folgenden sind einige prominente Beispiele dieser Katalysatoren beschrieben.

3.2.1 C_2 -symmetrische Liganden in der Kupfer-katalysierten enantioselektiven Henry-Reaktion

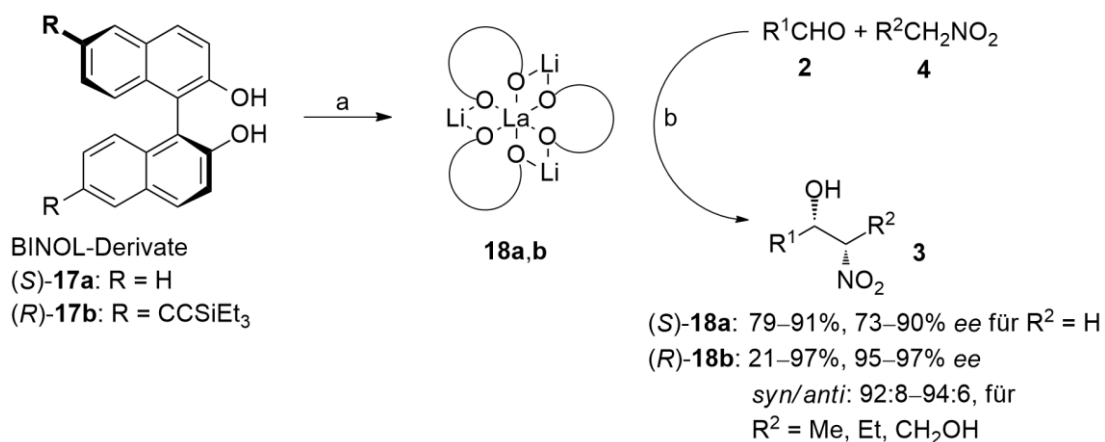
3.2.1.1 Axialchirale Liganden

1,1'-Bi-2-naphthol (**17**) besteht aus zwei β -Naphtholeinheiten, die in α -Position verknüpft sind. Die zentrale Biarylbindung zwischen den beiden Naphtholhälften kann nicht frei rotieren, da sie durch die *peri*-Wasserstoffatome und die OH-Gruppen sterisch gehindert wird (Atropisomerie). Industriell wird das Racemat (*R/S*)-**17** durch oxidative

Biarylkupplung dargestellt und die Enantiomere anschließend getrennt.³¹ Da der chirale Hilfsstoff quantitativ wiedergewonnen wird und beide Enantiomere, also (*R*)-**17** und (*S*)-**17**, kommerziell vermarktet werden, ist dieses Verfahren sowohl im Hinblick auf Ressourcenschonung als auch unter wirtschaftlichen Aspekten effizient.

Die Metallkomplexe von BINOL-abgeleiteten Liganden werden unter anderem als chirale Lewisäuren in enantioselektiven Aldol- und Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt. Auch chirale Phosphorsäuren mit 3,3'-disubstituierten BINOLen finden in der asymmetrischen Katalyse in jüngerer Zeit breite Anwendung.³²

BINOL (**17a**) spielt für die Henry-Reaktion eine besondere Rolle, da mit dem Lanthan-Komplex **18a** zum ersten Mal eine enantioselektive Variante realisiert wurde (Schema 12).²⁶ Der aktive Katalysator wurde hierzu in THF durch Reaktion von $\text{La}(\text{OtBu})_3$ mit 1.50 Äquiv. (*S*)-Binaphthol (*S*)-**17a** unter Zugabe von LiCl (2 Äquiv.) und Wasser (10 Äquiv., jeweils bezogen auf $\text{La}(\text{OtBu})_3$) gebildet. In dessen Gegenwart wurden anschließend Aldehyde mit Nitromethan (10 Äquiv.) bei -42°C zur Reaktion gebracht. So konnten für drei verschiedene aliphatische Aldehyde mit einer Katalysatorbeladung von 10 Mol-% Ausbeuten zwischen 79 und 91% und Enantioselektivitäten zwischen 73% und 90% *ee* erreicht werden. In späteren Arbeiten wurden effektivere Katalysatoren (z. B. **18b**) präsentiert, die bei -40°C und mit 3.3 Mol-% **18b** optimale Ergebnisse lieferten. Der Spitzenwert konnte bei der Henry-Reaktion von Hydrozimaldehyd und Nitroethanol mit 97% *ee* im Hauptdiastereomer (*syn:anti* 92:8) erreicht werden.³³ Mit dem hier vorgestellten La-Komplex **18a** wurde der Grundstein für alle weiteren Entwicklungen auf dem Gebiet der enantioselektiven, katalysierten Nitroaldol-Reaktion gelegt.



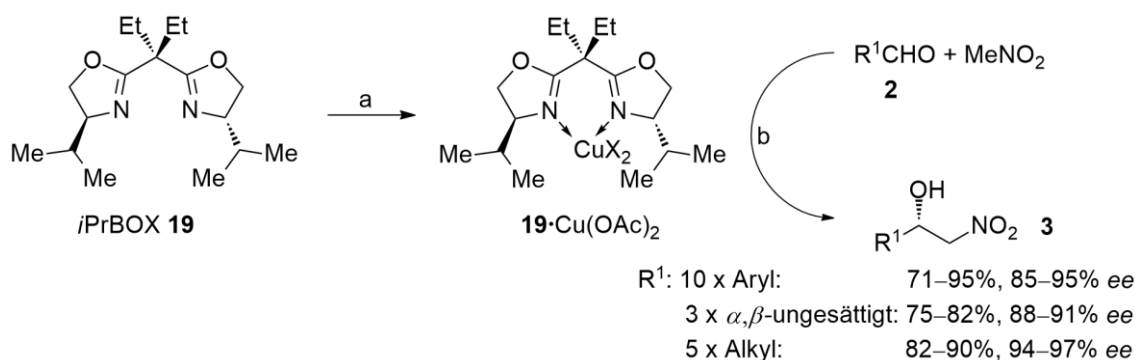
Schema 12. Enantioselektive Henry-Reaktion mit den BINOL-Lanthan-Komplexen **18a,b**. *Reagenzien und Bedingungen:* a) $\text{La}(\text{OtBu})_3$, LiCl, THF/ H_2O , RT; b) **18a** (10 Mol-%), MeNO_2 (10 Äquiv.), -42°C , 0.5 M in THF²⁶ oder **18b** (3.3 Mol-%), MeNO_2 (10 Äquiv.), -40°C , THF.³³

3.2.1.2 BOX-Liganden

Die u. a. von der Arbeitsgruppe Pfaltz 1991 publizierten BOX-Liganden³⁴ bestehen aus zwei substituierten Oxazolinen, die entweder über eine Methylen-Gruppe oder einen Pyridinring verknüpft sind (z. B. Schema 13). Die Oxazoline werden aus (reduzierten) Aminosäuren gebildet und sind für die Übertragung der Chiralität verantwortlich. Durch den Spacer zwischen den beiden Heterocyclen kann der Öffnungswinkel und damit die Reaktivität und die Selektivität der Katalysatoren eingestellt werden.³⁵ Die BOX-Liganden werden bei einer Vielzahl von Reaktionen, überwiegend als Kupferkomplexe eingesetzt.

Neben ihrer Anwendung in enantioselektiven Diels-Alder-,³⁶ Aldol-³⁷ und Michael-Reaktionen³⁸ können sie auch für enantioselektive Nitroaldolreaktionen eingesetzt werden.^{39,40} Den Anfang machte hier die Arbeitsgruppe Jørgensen mit Cu-*t*BuBOX-Komplexen, die bei der Reaktion von α -Ketoestern mit Nitromethan bei einer Katalysatorbeladung von 20 Mol-% in Gegenwart von 20 Mol-% NEt₃ als Hilfsbase optimale Ergebnisse lieferten.⁴¹ So konnten für die Reaktion von Nitromethan mit Ethylpyruvat 92% *ee* bei 95% Ausbeute erreicht werden.

Die von Singh und Mitarbeitern entwickelten BOX-Derivate **19** konnten bei der enantioselektiven Nitroaldolreaktion von Aldehyden mit Nitromethan einige Verbesserungen vorweisen (Schema 13).³⁵ Mit 5.0 Mol-% des Kupferkomplexes **19**·Cu(OAc)₂ wurden selbst bei RT in Gegenwart von 10 Äquiv. Nitromethan Ausbeuten zwischen 71 und 95% sowie Enantioselektivitäten zwischen 85% und 97% *ee* erreicht. Besonderheit dieses Katalysators ist, dass aliphatische Aldehyde etwas besser und selektiver umgesetzt werden als aromatische oder α,β -ungesättigte Aldehyde.



Schema 13. Enantioselektive Henry-Reaktion in Gegenwart des BOX-Komplexes **19**·Cu(OAc)₂. *Reagenzien und Bedingungen:* a) Cu(OAc)₂·H₂O, *i*PrOH, 25 °C; b) **19**·Cu(OAc)₂ (5 Mol-%), MeNO₂ (10 Äquiv.), RT, 0.5 M in *i*PrOH.³⁵

BOX-Liganden besitzen großes Potential in Cu-katalysierten Henry-Reaktionen, denn sie sind einfach darstellbar, lassen sich im Rahmen der natürlichen Aminosäuren leicht auf den jeweiligen Zweck maßschneidern und liefern im Allgemeinen gute Selektivitäten.⁴² Als Nachteil kann angeführt werden, dass zum Aufbau eines Katalysatormoleküls zwei Moleküle mit chiraler Information benötigt werden.

3.2.2 Prolin-abgeleitete Liganden in der Kupfer-katalysierten enantioselektiven Henry-Reaktion

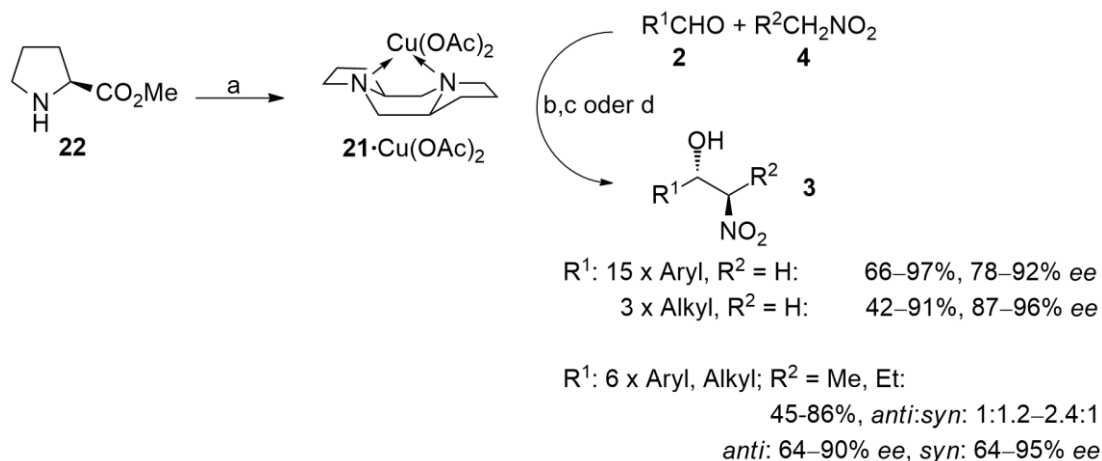
Prolin (**20**) besitzt wie alle Aminosäuren zwei funktionelle Gruppen in Nachbarschaft zum Stereozentrum, durch deren Modifikation die Reaktivität oder das sterische Umfeld des Komplexes eingestellt werden kann. Der Unterschied zu anderen Aminosäuren besteht jedoch darin, dass der Rest nicht in die Peripherie ragt, sondern am Stickstoffatom fixiert ist und die Pyrrolidin-Struktureinheit bildet. Dadurch wird die chirale Information näher an das spätere reaktive Zentrum herangeführt, was häufig eine effizientere Übertragung in der enantioselektiven Katalyse gewährleistet. Diese Eigenschaft wird bereits seit Jahrzehnten genutzt, wie aus den vielen erfolgreichen Anwendungen von Prolin-abgeleiteten Liganden in der enantioselektiven Katalyse hervorgeht. Als prominenteste Beispiele gelten die

enantioselektiven Reduktionen (CBS) oder auch asymmetrische Dialkylzink-Additionen.⁴³⁻⁴⁵ In letzter Zeit wurden aber auch einige strukturell interessante und effiziente Prolin-abgeleitete Katalysatoren für die Henry-Reaktion entwickelt, die im Folgenden kurz vorgestellt sind.

3.2.2.1 Katalysator nach Singh und Mitarbeitern

Das Katalysesystem von Singh und Mitarbeitern zeichnet sich durch seinen C_2 -symmetrischen Aufbau aus (Schema 14).⁴⁶ Das chirale Piperazin **21** wurde in zwei Stufen aus (*S*)-Prolinmethylester (**22**) durch Kondensation bei erhöhter Temperatur in Substanz und anschließender Reduktion mit LiAlH_4 erhalten. Der Ligand **21** wurde über Nacht mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in CH_2Cl_2 gerührt und der so gebildete Komplex **21**· $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ nach Entfernen des Lösungsmittels in EtOH gelöst. Zu dieser Lösung wurden der jeweilige Aldehyd und 10 Äquiv. Nitroalkan gegeben.

Aromatische Aldehyde wurden bei -40°C mit 5 Mol-% **21**· $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und 10 Mol-% NEt_3 umgesetzt, bei besonders elektronenarmen Aromaten wurde jedoch auf die Zugabe von Base verzichtet und dafür die Temperatur auf -20°C erhöht. Aliphatische Aldehyde wurden bei 0°C ebenfalls ohne Base umgesetzt, wobei die Katalysatormenge von 10 Mol-% notwendig war. Unter den jeweils angegebenen Bedingungen lieferten die drei Kategorien von Aldehyden mit Nitromethan ähnliche Ergebnisse. So wurden für die jeweiligen β -Nitroalkohole bei aromatischen Aldehyden 80–92% *ee* (66–97% Ausbeute), bei elektronenarmen Aromaten 78–90% *ee*, (60–91% Ausbeute) und bei aliphatischen Aldehyden 87–96% *ee* (42–91% Ausbeute) erzielt. Die Umsetzung mit anderen Nitroalkanen lieferte *anti:syn*-Verhältnisse von maximal 2.4:1, wobei jedoch maximal 90% *ee* im Hauptdiastereomer erreicht wurden.



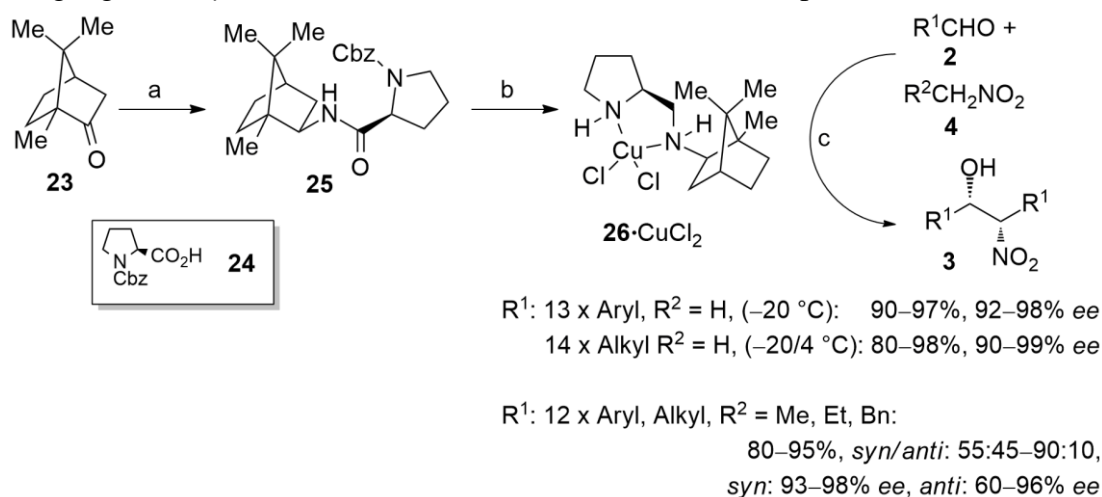
Schema 14. Synthese und Anwendung des C_2 -Symmetrischen Katalysators **21**· $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. *Reagenzien und Bedingungen:* a) i) 105°C , neat; ii) LiAlH_4 , THF; iii) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH; b) Aromatische Aldehyde: **21**· $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (5 Mol-%), NEt_3 (10 Mol-%), MeNO_2 (10 Äquiv.), -40°C , EtOH; c) elektronenarme aromatische Aldehyde: **21**· $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (5 Mol-%), MeNO_2 (10 Äquiv.), -20°C ; d) aliphatische Aldehyde: **21**· $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (10 Mol-%), MeNO_2 (10 Äquiv.), 0°C , EtOH.⁴⁶

Dieses Katalysatorsystem ist vor allem aufgrund seiner C_2 -Symmetrie interessant, durch das es sich von anderen Prolin-abgeleiteten Liganden unterscheidet. Dies und die einfache Zugänglichkeit haben diesem Liganden auch in begrenztem Umfang bei anderen Reaktionen zur Anwendung verholfen.^{47,48} Eine breite Nutzung blieb ihm jedoch

verschlossen, da eine Feineinstellung der Ligandensphäre und damit der chiralen Umgebung am Metallzentrum schwierig ist. Als weiterer Nachteil kann angesehen werden, dass zwei chirale Bausteine zur Bildung von nur einem Katalysatormolekül erforderlich sind.

3.2.2.2 Katalysator nach Zhou und Mitarbeitern

Einen weiteren interessanten Ansatz verfolgte die Arbeitsgruppe von Zhou mit den von ihnen entwickelten Katalysatoren (Schema 15).⁴ Bei diesen wurde zunächst D-Campher (**23**) ins Amin überführt, welches mit Cbz-geschütztem Prolin **24** zum Amid **25** kondensiert wurde. Nach Entschützung wurde mit LiAlH_4 zum chiralen Diamin **26** reduziert und dieses dann in der Cu-katalysierten Henry-Reaktion untersucht. Mit einer Katalysatorbeladung von 2.5 Mol-% $\mathbf{26} \cdot \text{CuCl}_2$ und 1.0 Äquiv. DIPEA als Base wurden in THF bei -20°C bei der Umsetzung von Nitromethan mit aromatischen Aldehyden 90–97% Ausbeute und Selektivitäten von 92–98% *ee* erhalten. In der Gruppe der aromatischen Aldehyde lässt sich ein Trend bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit feststellen. Elektronenarme Aldehyde mit NO_2 -, Cl- oder F-Gruppen reagieren deutlich schneller (6–12 h) als elektronenreiche Aldehyde (MeO-Gruppen; ca. 24 h), die Selektivität scheint von diesem Effekt aber nicht beeinflusst zu werden. Ein ähnlicher Trend ist bei den aliphatischen Aldehyden nicht beobachtbar, sie benötigten für vollständigen Umsatz ca. 24 h bei 4°C unter ansonsten identischen Bedingungen. In den Reaktionen mit Nitroalkanen zeigte sich eine klare Bevorzugung der *syn*-Produkte von bis zu 90:10 (*syn:anti*), wobei der Enantiomerenüberschuss im Hauptdiastereomer zwischen 93% und 98% *ee* lag. Interessanterweise wurde nur in einem Fall mehr *anti*-Produkt gebildet: Bei der Umsetzung von Benzaldehyd mit Nitroethan in Gegenwart von $\mathbf{26} \cdot \text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ergab sich in Et_2O bei sonst identischen Bedingungen ein *syn:anti*-Verhältnis von 37:63 (92% *ee* im Hauptdiastereomer).



Schema 15. Synthese und Anwendung des Katalysators $\mathbf{26} \cdot \text{CuCl}_2$. *Reagenzien und Bedingungen:* a) i) $\text{NH}_4\text{OH} \cdot \text{HCl}$, NaOAc ; ii) NaBH_4 , NiCl_2 ; iii) **24**, DCC; b) i) Pd/H_2 ; ii) LiAlH_4 ; iii) $\text{CuCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, THF; c) Komplex $\mathbf{26} \cdot \text{CuCl}_2$ (2.5 Mol-%), DIPEA (1.0 Äquiv.), MeNO_2 (10 Äquiv.), -20 bzw. 4°C , 0.25 M in THF.⁴

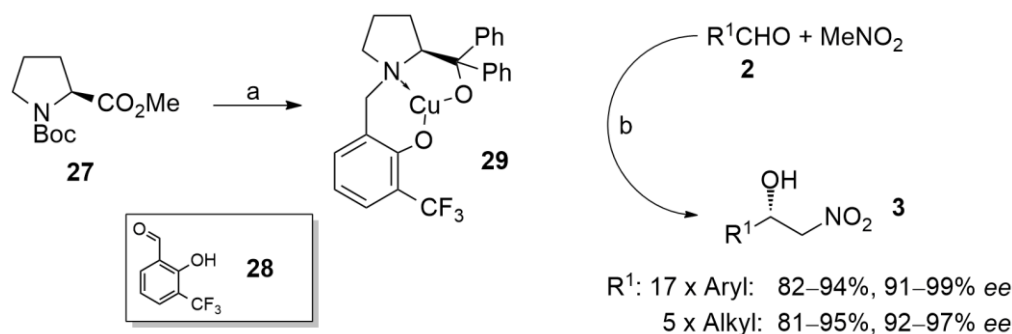
Die Synthese des hier vorgestellten Katalysatorsystems besteht durch den relativ einfachen und flexiblen Aufbau und ermöglicht eine breite Variation der Reste an der exocyclischen Aminogruppe. Die Selektivitäten in der Henry-Reaktion sind im Bereich über 90% *ee*,

allerdings lässt die Kristallstruktur von **26**·CuCl₂ darauf schließen, dass die Übertragung der chiralen Information noch Potenzial zur Optimierung bieten könnte.

3.2.2.3 Katalysator nach Wang und Mitarbeitern

Eine andere Herangehensweise wählten Wang und Mitarbeiter, die ausgehend von *N*-Boc-Prolinmethylester (**27**) durch doppelte Grignardaddition das *N*-Boc-geschützte Diphenylprolinol darstellten (Schema 16).³ Dieses wurde durch reduktive Aminierung mit 3-CF₃-Salicylaldehyd (**28**) zu einem dreizähligen Liganden umgesetzt, welcher auf sein Potential in der asymmetrischen Henry-Reaktion getestet wurde. Die Reaktion wurde in Wasser bei 0 °C unter Phasentransferkatalyse durchgeführt, wobei die Reaktionsmischung aus dem jeweiligen Aldehyd, Nitromethan (10 Äquiv.) und dem chiralen Cu-Komplex **29** (10 Mol-%) bestand. Weiterhin waren je 10 Mol-% eines Phasentransferkatalysators (Bu₄NBr), 4-*tert*-Butyl-phenol als achirales Additiv und Cs₂CO₃ als Base für die Reaktion erforderlich.

Die Anzahl der hier verwendeten Komponenten kann als wenig praxistauglich angesehen werden. Auch der ökologische Vorteil durch das Verwenden von Wasser als Lösungsmittel wird durch die Notwendigkeit von Phasentransferkatalysatoren und Additiven relativiert.



Schema 16. Synthese und Anwendung des Katalysators **29**. *Reagenzien und Bedingungen:* (a) i) PhMgBr; ii) KOH, DMSO, 65 °C; iii) **28**, NaBH₄, EtOH; (b) Komplex **29** (10 Mol-%), Cs₂CO₃ (10 Mol-%), 4-*t*Bu-Phenol (10 Mol-%), Bu₄NBr (10 Mol-%), MeNO₂ (10 Äquiv.), 0 °C, 0.25 M in H₂O.³

Unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen wurden 17 aromatische Aldehyde mit Nitromethan umgesetzt. Hier sind mehrere Tendenzen erkennbar: Elektronenarme Nitrobenzaldehyde lieferten schon nach 12 Stunden vollständigen Umsatz mit Selektivitäten zwischen 94% und 96% *ee*, während elektronenreiche Methoxybenzaldehyde erst nach 48 Stunden 83–93% Ausbeute bei ähnlichen Selektivitäten (92–96% *ee*) ergaben. Innerhalb der jeweiligen Substitutionsreihe ist ebenfalls eine deutliche Tendenz festzustellen. Der Substituent in *ortho*-Position hat den stärksten Einfluss auf die Enantioselektivität, gefolgt von dem in *para*-Stellung. Da die Produkte der *meta*-substituierten Aldehyde den geringsten *ee* aufweisen, kann davon ausgegangen werden, dass sowohl elektronische als auch sterische Effekte die Übertragung der chiralen Information beeinflussen.

Eine Ausnahme in diesem Muster findet sich für die OH-substituierten Benzaldehyde, bei denen genau die entgegengesetzte Reihenfolge zu beobachten ist. 3-Hydroxybenzaldehyd lieferte mit 95% Ausbeute und 96% *ee* das beste Ergebnis, gefolgt von 4-Hydroxybenzaldehyd (63% Ausbeute, 94% *ee*) und 2-Hydroxybenzaldehyd mit dem niedrigsten Wert (61% Ausbeute, 84% *ee*). In diesen Fällen wird vermutlich die Phenolgruppe

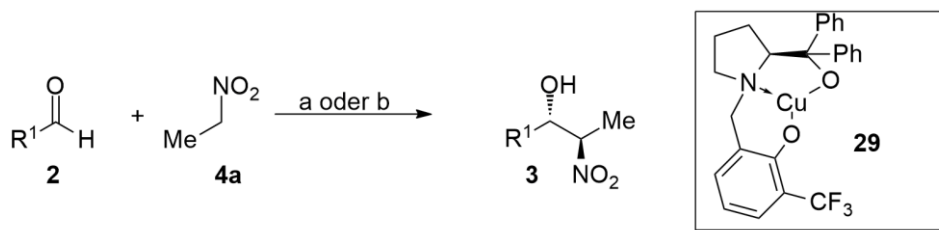
deprotoniert, was für die *ortho*- und *para*-Stellung dazu führt, dass die negative Ladung nicht nur über den gesamten Aromaten, sondern auch in die Aldehydgruppe delokalisiert werden kann. Dadurch lassen sich die sehr langen Reaktionszeiten für 2- und 4-Hydroxybenzaldehyd erklären. Erschwerend kommt für den *ortho*-substituierten Aldehyd hinzu, dass sich hier eine Chelat-Klammer ausbilden kann, die für die niedrigen Selektivitäten verantwortlich sein könnte. Für alle anderen aromatischen Aldehyde bewegten sich die Ausbeuten dieses Katalysatorsystems zwischen 82 und 99% und die Selektivitäten zwischen 91% und 99% *ee*. Die fünf getesteten aliphatischen Aldehyde reagierten tendenziell langsamer als die aromatischen (81–95% nach 48–72 h) und lieferten Enantioselektivitäten zwischen 92% und 97% *ee*. Zimtaldehyd lag mit 84% Ausbeute und 97% *ee* nach 48 h im Bereich zwischen elektronenarmen Aromaten und aliphatischen Aldehyden.

In weitergehenden Untersuchungen der gleichen Arbeitsgruppe wurden vielversprechende Ergebnisse auch mit länger-kettigen Nitroalkanen erhalten, von denen einige mit Nitroethan ($R^2 = \text{Me}$) in Tabelle 1, linke Spalte, dargestellt sind.⁴⁹ Die Reaktionen wurden zunächst in THF mit 5 Mol-% **29** und 7.5 Mol-% Cs_2CO_3 bei -10 bzw. -15 °C an 13 verschiedenen aromatischen Aldehyden durchgeführt (u. a. Einträge 1–7). Die Produkte wurden in Ausbeuten zwischen 62% und 91% und mit *anti:syn*-Verhältnissen zwischen 15:1 und 39:1 isoliert (95–99% *ee*). Für 2-Furancarbaldehyd wurde unter diesen Bedingungen sogar ein *syn:anti*-Verhältnis von >50:1 gefunden, allerdings war der Enantiomerenüberschuss des Hauptdiastereomers mit 88% *ee* vergleichsweise gering. Für vier aliphatische Aldehyde wurden etwas geringere *anti:syn*-Verhältnisse von 10:1 bis 19:1 mit 92–99% *ee* gefunden (69–89% Ausbeute, u. a. Einträge 9, 10).

Einige dieser Versuche wurden auch in Wasser unter Phasentransferkatalyse durchgeführt. Mit Wasser als Lösungsmittel war es notwendig, die Katalysatormenge auf 10 Mol-% **29** zu erhöhen und 2-Chlorphenol als Additiv sowie CTAB (je 10 Mol-%) als Phasentransferkatalysator zuzusetzen. Einige der Ergebnisse dieser Reaktionen sind in Tabelle 1, rechte Spalte, den in THF erreichten gegenübergestellt. Bei 0 °C konnten für zehn aromatische Aldehyde *anti:syn*-Verhältnisse von 5.6:1 bis 10:1 (90% bis 99% *ee*) erhalten werden (Einträge 1–7). Im Fall von Zimtaldehyd wurde nur ein Verhältnis von 3:1 (94% *ee*) gefunden (Eintrag 8), dramatischer war der Einbruch bei aliphatischen Aldehyden: Hier waren maximal 1.4:1 (85% *ee*) möglich (Einträge 9, 10).

Bei der Übertragung der diastereo- und enantioselektiven Henry-Reaktionen von THF auf das wässrige Medium traten erhebliche Schwierigkeiten zu Tage. Da die Reaktionen von Aldehyden mit Nitromethan ausschließlich im wässrigen Medium beschrieben wurden, wären an dieser Stelle die analogen Versuche in THF von großem Interesse. Diese würden eventuell gute Ergebnisse auch ohne Zusatz von Additiven und Phasentransferkatalysatoren erlauben.

Tabelle 1. Vergleich der Henry-Reaktion verschiedener Aldehyde mit Nitroethan unter Katalyse von **29** in A) THF und B) Wasser unter Phasentransferkatalyse. *Reagenzien und Bedingungen:* a) **29** (5.0 Mol-%), Cs₂CO₃ (7.5 Mol-%), EtNO₂ (**4a**, 16 Äquiv.), -10/-15 °C, 0.5 M in THF; b) **29** (10 Mol-%), Cs₂CO₃ (10 Mol-%), 4-Cl-Phenol (10 Mol-%), CTAB (10 Mol-%), 0 °C, 0.5 M in H₂O.^{3,49}



Eintrag	R ¹	Ausb. [%] (<i>anti/syn</i>) <i>ee</i> [%]			Ausb. [%] (<i>anti/syn</i>) <i>ee</i> [%]		
		A) Solvens: THF			B) Solvens: Wasser		
1	Ph	81	20:1	95	73	8.5:1	94
2	2-MeC ₆ H ₄	61	39:1	99	66	5.6:1	93
3	4-MeC ₆ H ₄	80	20:1	96	69	7.8:1	92
4	3-ClC ₆ H ₄	91	39:1	96	74	8.3:1	93
5	4-ClC ₆ H ₄	79	25:1	96	75	7.9:1	92
6	2-MeOC ₆ H ₄	74	39:1	97	61	5.7:1	90
7	4-MeOC ₆ H ₄	87	27:1	97	67	7.4:1	91
8	<i>E</i> -Cinnamyl	83	20:1	91	68	3:1	94
9	Pentyl	89	15:1	99	62	1.1:1	83
10	Phenylethyl	69	19:1	93	64	1.4:1	85

Der Katalysator **29** ist in vier Stufen aus kommerziell erhältlichen Vorstufen präparierbar und er erzielt in der enantioselektiven Henry-Reaktion sehr gute Selektivitäten. Der gewählte Ansatz beschränkt die Modifikation nahe des aktiven Zentrums auf verschieden substituierte Salicylaldehyde deren Substituenten allerdings vom aktiven Zentrum weg weisen, was die Übertragung von Stereoinformation weniger effizient machen dürfte. Theoretisch ließe sich auch eine gewisse Veränderung der Komplexgeometrie durch Verwendung anderer (aromatischer) Substituenten im Rückgrat (Austausch der Ph-Reste gegen andere Aromaten) erzielen, aber auch hierdurch wird sich vermutlich nur ein geringer Einfluss auf den stereochemischen Ausgang der katalysierten Reaktionen ausüben lassen. Neben der nur moderaten Flexibilität der Synthesestrategie erscheinen auch die Protokolle zur Durchführung der Henry-Reaktion sehr aufwändig. Der Verwendung von Wasser als Lösungsmittel stehen die benötigten Additive und Phasentransferkatalysatoren sowie der offensichtliche Verlust an Selektivität entgegen, was den Anspruch an „green chemistry“ relativiert.

3.2.2.4 Stereochemische Betrachtung der Komplexe **26**·CuCl₂ und **29**

Die sterische Differenzierung erfolgt bei dem Katalysator **26**·CuCl₂ der Arbeitsgruppe Zhou (s. Kap. 3.2.2.2) durch einen Pyrrolidinring (blau, Abbildung 3) gegen eine Isobornyl-substituierte Aminomethylgruppe (rot), also jeweils durch ein sekundäres Amin, welches sterisch anspruchsvolle Reste trägt. In der Kristallstruktur des Komplexes zeigt sich, dass sich die Isobornyl-Gruppe relativ weit vom Cu-Zentrum entfernt anordnet und so offene Räume lässt. Die Bindungsabstände zwischen vom Cu-Atom zu den Chloridionen (2.229 Å

bzw. 2.239 Å) sind nahezu identisch, lediglich die Abstände zu den Stickstoffatomen unterscheiden sich (2.041 Å bzw. 1.998 Å). Es bildet sich also eine relativ regelmäßige geometrische Struktur aus, die durchaus noch Optimierungspotential bezüglich des Chiralitätstransfers zulassen könnte.

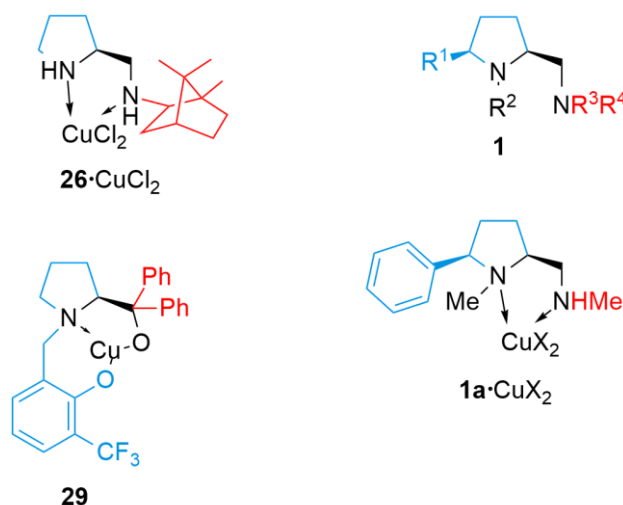
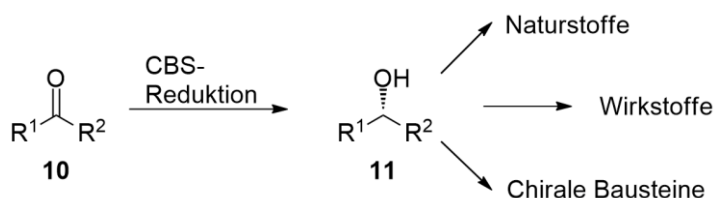


Abbildung 3. Gegenüberstellung der sterischen Gegebenheiten in den Cu-Komplexen **26**·CuCl₂ (Zhou *et al.*)⁴ und **29** (Wang *et al.*)^{3,49} im Vergleich zu denen in den anvisierten, 2,5-*cis*-disubstituierten Pyrrolidin-Komplexen **1**·CuX₂.

Auch Wang und Mitarbeiter nutzten in **29** (s. Kap. 3.2.2.3) im Grunde das gleiche Prinzip der Differenzierung, nämlich zwischen dem Pyrrolidinring und dem Phenolrest (blau, Abbildung 3) und der Diphenylmethanolgruppe (rot). Hier stehen sich ebenfalls zwei große Reste gegenüber, die ihre abschirmende Wirkung aber relativ weit vom aktiven Katalysatorzentrum entfernt entfalten, was sich negativ auf die Übertragung von chiraler Information auswirken dürfte. Beide Katalysatoren besitzen, trotz ihrer bereits beachtlichen Selektivitäten, weiteres Optimierungspotential. Betrachtet man den Pyrrolidinstickstoff und modelliert um ihn herum eine sterisch anspruchsvolle Umgebung (Struktur **1**, blau) durch einen *cis*-ständigen Substituenten an Position 5 des Pyrrolidin-Rings, sollte in einem oktaedrischen Komplex eine apikale Position abgeschirmt werden. An der Aminomethylgruppe sollten dann kleine Reste (rot) ausreichen, um den sterischen und elektronischen Unterschied⁵⁰ zwischen den beiden Halbräumen am zentralen Cu-Atom zu maximieren. Dies würde die chirale Information sehr nah an das reaktive Katalysatorzentrum herankommen, was wiederum eine bessere Übertragung der Stereoinformation zur Folge haben könnte. Dieser Ansatz wurde in den eigenen Arbeiten zu Henry-Reaktionen (s. Kap. 4) verfolgt.

3.3 Enantioselective Reduktionen mit CBS-Katalysatoren

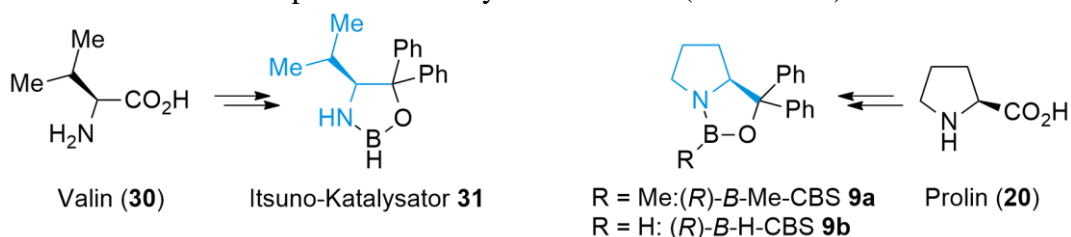
Eine bedeutende Reaktion der organischen Synthese ist die enantioselektive Reduktion von prochiralen Ketonen. Chirale sekundäre Alkohole spielen nicht nur als Ausgangsverbindungen für Substitutionsreaktionen eine wichtige Rolle, sie wurden in allen Bereichen der Chemie von der Naturstoffsynthese, der pharmazeutischen Chemie bis hin zur Darstellung von Liganden oder Feinchemikalien benötigt (Schema 17).



Schema 17. Verwendungsmöglichkeiten der durch CBS-Reduktion zugänglichen chiralen sekundären Alkohole.

In der Vergangenheit wurden für die Reduktion von Ketonen verschiedene Möglichkeiten entwickelt. Auf der einen Seite wurden Hydrierkatalysatoren gefunden, die entweder mit Wasserstoff selbst oder einer anderen H_2 -Quelle in der Lage sind, Ketone zu reduzieren.⁵¹⁻⁵⁵ Häufig finden hier Übergangsmetalle in Kombination mit verschiedenen chiralen Liganden Anwendung. Eine weitere Option ist die Verwendung von Hydrid-übertragenden Reagenzien. Hier haben sich vor allem Aluminiumhydride und Borane als effiziente Reduktionsmittel herausgestellt.⁵⁶⁻⁵⁸

Die erste katalytische, enantioselektive Reduktion mit Boran als Reduktionsmittel wurde von Corey, Bakshi und Shibata beschrieben (CBS-Reduktion). Die von ihnen genutzten Oxazaborolidine wurden zunächst von Itsuno *et al.* vorgestellt,⁵⁹⁻⁶¹ deren katalytisches Potenzial aber erst Jahre später von Corey *et al.* erkannt (Schema 18).^{62,63}



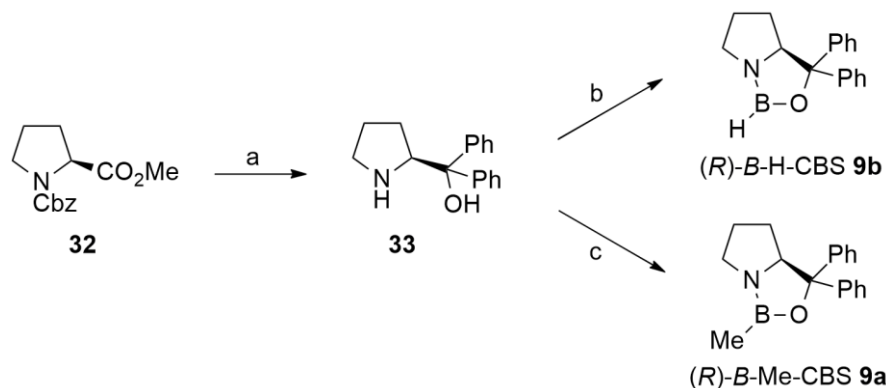
Schema 18. Strukturen der Oxazaborolidine **31** und **9** von Itsuno und Mitarbeitern bzw. von Corey *et al.* und deren synthetische Herkunft.^{59,63}

Der CBS-Katalysator **9a** wird inzwischen sehr erfolgreich sowohl in der Forschung als auch in industriellen Anwendungen eingesetzt.^{1,64} Als Gründe für diese Erfolgsgeschichte gelten die ausgezeichneten Selektivitäten und Ausbeuten sowie die vorhersagbare Konfiguration der Produkte. Weiterhin kann der Katalysator strukturell in weiten Grenzen auf die jeweilige synthetische Problemstellung angepasst werden.

Zunächst wurde von Corey *et al.* der Katalysator **9b** beschrieben, der jedoch aufgrund seiner Nachteile (relativ lange Reaktionszeit zur Bildung des Oxazaborolidins und die große Empfindlichkeit gegenüber Wasser und Sauerstoff) bald vom Oxazaborolidin **9a** abgelöst wurde.

Die Synthese von **9a,b** startet bei Cbz-geschütztem Prolinmethylester (**32**), welcher durch Grignardaddition mit 8 Äquiv. PhMgCl unter gleichzeitiger Entschützung des Amins zum

Diphenylprolinol (**33**) reagiert (Schema 19).⁶² Für die Bildung des 5-Ringes von **9b** musste Aminoalkohol **33** mit 3 Äquiv. Boran unter Argon und einem Druck von 1.7 bar für 48 Stunden in THF refluxiert werden. Der Katalysator **9a** ist dagegen durch Kondensation von **33** mit Trimethylboroxin einfach und schnell zugänglich.⁶³ Da heutzutage Lösungen des Oxazaborolidins **9a** kommerziell erhältlich sind, fällt dem Katalysator **9b** nur noch eine untergeordnete Rolle zu.



Schema 19. Synthese der Oxazaborolidine **9a,b** nach Corey *et al.*^{62,63} Reagenzien und Bedingungen: a) PhMgBr (8 Äquiv.); b) BH₃·SMe₂ (3 Äquiv.), 1.7 bar, THF, 48 h, Δ; c) MeB(OH)₂ oder (MeBO)₃, Toluol.

Für die Reduktion von prochiralen Ketonen wird zu einer Lösung des Katalysators **9a** (oder **9b**) ein Boranreagenz als stöchiometrisches Reduktionsmittel gegeben. Dieses wird vom Lewis-basischen freien Elektronenpaar des Pyrrolidin-Stickstoffs komplexiert (rot, Abbildung 4). Das Keton wird vom Lewis-sauren endocyclischen Boratom durch Koordination des Carbonylsauerstoffs aktiviert (blau). In dieser wannenförmigen Anordnung befinden sich aktiviertes Keton und komplexiertes Boran in einer optimalen Anordnung um (quasi intramolekular) das Hydrid zu übertragen.¹¹ Die Differenzierung der enantiotopen Seiten des Ketons erfolgt über den sterischen Anspruch der Methylgruppe am Oxazaborolidin. Sie sorgt dafür, dass sich der kleinere Rest R^S des Ketons nach oben anordnet, was in diesem Fall eine Übertragung des Hydrids von der Si-Seite zur Folge hat.

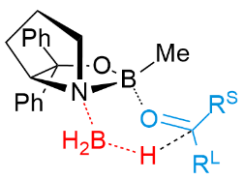


Abbildung 4. Übergangszustand der CBS-Reduktion am Beispiel des B-Me-CBS-Katalysators (**9a**).¹¹

Die enorme Bedeutung dieser Reaktion wird schon durch die unzähligen Derivate von **9** deutlich, die seit den ersten Untersuchungen gegen Ende der 1980er Jahre entwickelt wurden.² Grundsätzlich bieten die Oxazaborolidine **9a** und **9b** mehrere Möglichkeiten an, um die Selektivität und Aktivität des Katalysators einstellen zu können.

Als Reste R¹ wurden verschiedene Aryl- und Alkylsubstituenten untersucht (blau, Abbildung 5). Hier zeigte sich, dass mit R¹ = Ph (**9a**) schon beinahe das Optimum bei der katalytischen Reduktion von Acetophenon erreicht wurde (97% *ee*), lediglich die etwas anspruchsvolleren 2-Naphthylreste lieferten mit 98% *ee* bessere Ergebnisse. Eine weitere Vergrößerung des sterischen Anspruchs durch 1-Naphthylgruppen (62% *ee*) oder *ortho*-substituierte Aromaten (R¹ = 2-Tolyl: 76% *ee*, R¹ = 2-Anisyl: 28% *ee*) hatten negative Effekte auf die Enantioselektivität. 2-Thienyl-Reste führten aufgrund ihres geringeren sterischen Anspruchs ebenfalls zu geringeren Selektivitäten (82% *ee*). Für R¹ = *n*Bu wurden

lediglich 55% *ee* erreicht, aber auch für Spiroalkyl-Gruppen konnten kaum bessere Selektivitäten gefunden werden ($R^1 \wedge R^1 = (CH_2)_4$: 67% *ee*, $R^1 \wedge R^1 = (CH_2)_5$: 71% *ee*). Neben $R^1 = Ph$ und $R^1 = 2\text{-Naphthyl}$ lieferte lediglich $R^1 = \text{Spiro-2-Indanyl}$ mit 96% *ee* eine synthetisch nutzbare Selektivität.²

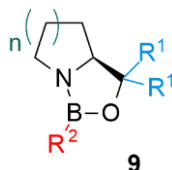


Abbildung 5. Grundstruktur des CBS-Katalysators **9**. Durch Variation der Reste R^1 und R^2 und der Ringgröße in **9** können die Eigenschaften des Katalysators verändert werden.

Auch die Reste R^2 am Boratom wurden in einem weiten Bereich untersucht (rot, Abbildung 5). Hier konnte durch Anpassung an das jeweilige Substrat in vielen Fällen eine maßgeschneiderte Lösung für ein optimales Ergebnis gefunden werden. Ein direkter Vergleich der Katalysatoren mit unterschiedlichen Resten R^2 ist allerdings schwierig, da in der Literatur oft unterschiedliche Substrate und Reaktionsbedingungen verwendet wurden. Vergleichbar sind die Katalysatoren der Reihe $R^2 = H$ (97% *ee*), Me (97% *ee*), Et (96% *ee*), und *n*Bu (96% *ee*), da diese unter den gleichen Bedingungen (23 °C, Toluol, $BH_3 \cdot THF$) bei der Reduktion von Acetophenon untersucht wurden. Hier fällt auf, dass kein wesentlicher Einfluss auf die Enantioselektivität vorliegt, auch wenn mit $R^2 = Me$ das beste Ergebnis erreicht wurde.⁶⁵

In einer weiteren Arbeit wurde, allerdings unter anderen Bedingungen (−15 °C, THF, $BH_3 \cdot SMe_2$), ebenfalls der Einfluss des Restes R^2 auf die Reduktion von Acetophenon untersucht. Als Orientierungswert kann unter den Bedingungen $R^2 = nBu$ (92% *ee*) herangezogen werden, da dieser in der vorhergehenden Reihe auch beschrieben wurde. Schon für $R^2 = Ph$ wurden unter diesen Bedingungen nur noch 72% *ee* erreicht, bei weiteren aromatischen Resten schwankten die Selektivitäten zwischen 70% und 88% *ee*. Da alle getesteten Aromaten *para*-substituiert waren, konnte ein sterischer Effekt ausgeschlossen werden, lediglich bei $R^2 = Mesityl$ (52% *ee*) trat ein destruktiver sterischer Effekt auf. Auch eine Tendenz aufgrund elektronischer Einflüsse wurde nicht gefunden. Sowohl elektronenarme Aromaten ($R^2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$: 88% *ee*; $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$: 74% *ee*) als auch elektronisch neutrale oder elektronenreiche Aromaten ($R^2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$: 88% *ee*; $4\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$: 70% *ee*) lieferten ähnliche Ergebnisse.⁶⁶ Aromatische Reste scheinen also aufgrund dieser Untersuchungen nicht die geeigneten Substituenten für die enantioselektive Reduktion von Ketonen zu sein. Ein Grund dafür könnte die schwächere Lewis-Acidität des Boratoms aufgrund der Hyperkonjugation des aromatischen Rings mit dem unbesetzten Orbital des Boratoms sein. Die daraus resultierende schwächere Aktivierung des Substrats würde zu einer geringeren Reaktionsrate der katalysierten Reaktion, und damit zu einer geringeren Selektivität aufgrund der unkatalysierten Hintergrundreaktion führen.

Eine Besonderheit des CBS-Systems ist, dass mit β -verzweigten Resten R^2 auch entfernte Positionen zur Diskriminierung der Substituenten an der Carbonylgruppe adressiert werden können. Mit $R^2 = CH_2Si(iPr)_3$ wurden Alkynylketone mit Catecholboran bei −78 °C in hohen Ausbeuten und Selektivitäten (bis zu 98%, 97% *ee*) reduziert.⁶⁷

Auch der Einfluss der Ringgröße des *N*-Heterocyclus auf die Selektivität der Reduktion wurde in verschiedenen Arbeiten untersucht (grün, Abbildung 5). Der Katalysator mit einem 3-Ring ($R^2 = H$) konnte bei der enantioselektiven Reduktion von Acetophenon bei RT 94% *ee* erreichen,⁶⁸ wohingegen der Katalysator mit einem 4-Ring (bei 0 °C) bereits

95% *ee* lieferte.⁶⁹ Eine weitere Vergrößerung zum Piperidin senkte die Enantioselektivität auf lediglich 87% *ee* ab.⁷⁰ Es stellte sich also heraus, dass jenseits des Pyrrolidinrings keine Verbesserung möglich war und dass für die meisten synthetischen Fragestellungen der *B*-Me-CBS-Katalysator **9a** eine geeignete Wahl darstellt.

Ein wichtiger Faktor für die enantioselektive Reduktion von Ketonen war neben dem Katalysator auch die Wahl des Boranreagenzes. Die Reaktivität und Selektivität konnte hier in einem weiten Bereich variiert werden, was auch Rückkopplungseffekte auf die Wahl der Temperatur und des Lösungsmittels mit sich brachte. So konnten sterisch anspruchsvolle und reaktive Borane wie Catecholboran, die bereits bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ reagieren,⁷¹ aber auch stabile und unreaktive Aminborane, bei denen eine Reaktion oft erst bei höherer Temperatur eintritt,⁷² eingesetzt werden.

Die enantioselektive Reduktion von prochiralen Ketonen mit dem CBS-Katalysator (**9a**) und strukturanalogen Verbindungen ist eine breit einsetzbare Reaktion, die einen festen Platz in der asymmetrischen Synthese gefunden hat. Vorteile dieser Katalysatoren sind die leichte Anpassbarkeit auf spezifische synthetische Fragestellungen, die Vorhersagbarkeit der Produktkonfiguration und die kommerzielle Verfügbarkeit des Katalysators **9a** in beiden enantiomeren Formen.

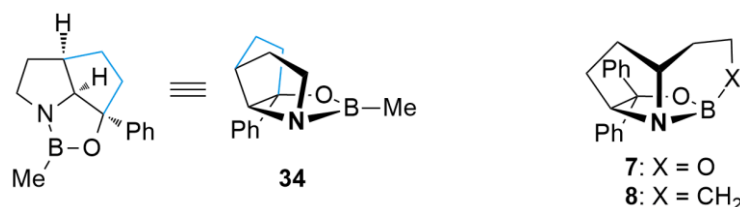


Abbildung 6. Der tricyclische Katalysator **34** von Corey *et al.* und die geplanten, ebenfalls tricyclischen Katalysatoren **7** und **8**.

Die oben beschriebenen Untersuchungen legen nahe, dass bei der Strukturvariation der Oxazaborolidine keine Verbesserung der katalytischen Eigenschaften mehr möglich wäre. In der Literatur wurde jedoch ein tricyclisches Oxazaborolidin **34** beschrieben (Abbildung 6), das eine noch effizientere Chiralitätsübertragung als beim *B*-Me-CBS-Katalysator **9a** erlaubt.⁷³ Dieses zeichnete sich durch ein rigides, tricyclisches Ringsystem aus. An dieser Stelle bieten die 2,5-disubstituierten Pyrrolidine einen Einstieg in die Strukturoptimierung von CBS-Katalysatoren, da mit diesem Grundmotiv ebenfalls rigide tricyclische Katalysatoren wie **7** und **8** vorstellbar sind. Letztere wurden im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert und auf ihre Eigenschaften in der enantioselektiven Reduktion von prochiralen Ketonen untersucht.

3.4 Synthetische Zugänge zu disubstituierten Pyrrolidinen

Hier werden zunächst exemplarisch einige Strategien aufgezeigt, mit denen die einzelnen Positionen am Pyrrolidinring modifiziert werden können (Abbildung 7). Der Fokus liegt dabei ausschließlich auf Routen, die sehr hohe Diastereo- und Enantiomerenreinheiten für das Zielmolekül garantieren, wie es für die eigenen Arbeiten essentiell ist. Nahezu alle Reaktionssequenzen, die dieser Spezifikation genügen, gehen entweder von Pyroglutaminsäure (**5**) oder Prolin (**20**) als Startmaterial aus. Pyrrolidine, die auf anderen Wegen gewonnen werden, wie z. B. über Kondensationsreaktionen von Glycin mit chiralen Nickel-Komplexen⁷⁴ oder 2+3-Cycloadditionen,^{75,76} weisen schlechtere Enantio-selektivitäten auf und wurden deshalb hier nicht berücksichtigt.

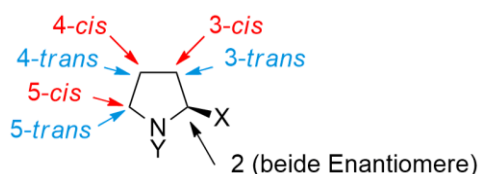
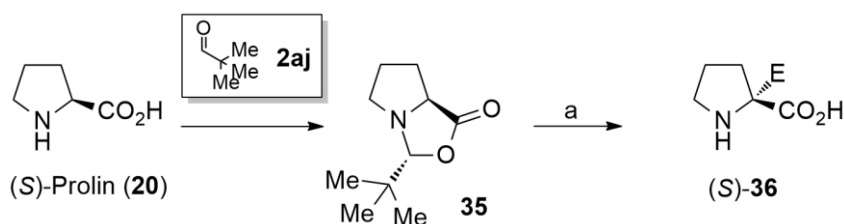


Abbildung 7. Synthetische Zugänge zu verschiedenen disubstituierten Pyrrolidinen.

3.4.1 Substitution an Position 2

Schon 1981 stellten Seebach und Mitarbeiter eine Methode vor, die eine Substitution an Position 2 unter Erhalt der Stereochemie mit einem Elektrophil erlaubt (Schema 20).^{77,78} Dazu wurde Prolin (**20**) mit Pivalinaldehyd (**2aj**) kondensiert, wodurch hochselektiv das *N,O*-Acetal **35** entstand. Die *t*Bu-Gruppe steht dabei *cis* zum Brückenkopfproton, welches mit LDA entfernt werden kann. Das so gebildete Esterenolat wird von einem Elektrophil von der *Re*-Seite her angegriffen, was die ursprüngliche Konfiguration des Stereozentrums am Prolin (**20**) wieder herstellt. Auf diese Weise wurde das *N,O*-Acetal **35** mit verschiedenen Elektrophilen wie Alkylhalogeniden oder auch Aldehyden umgesetzt. Nach saurer Hydrolyse des 2-substituierten *N,O*-Acetals wurde das Prolinderivat **36** erhalten.



Schema 20. Stereoselektive Synthese von 2,2-disubstituierten Pyrrolidinen **36** nach der Methode von Seebach und Mitarbeitern („self regeneration of stereocenters“).^{77,78} Reagenzien und Bedingungen: a) i) LDA; ii) E⁺; iii) H⁺, H₂O.

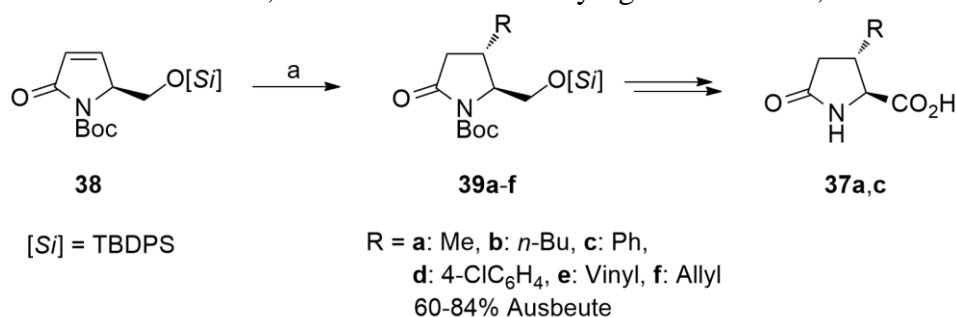
Die Reaktion läuft hochselektiv ab, denn es war kein Verlust an chiraler Information gegenüber dem Ausgangsmaterial feststellbar. Da beide Enantiomere des Prolins, (*R*)-**20** und (*S*)-**20**, kommerziell verfügbar sind, lassen sich beide enantiomere Formen von 2-substituierten Prolinen, (*R*)-**36** und (*S*)-**36**, sehr einfach synthetisch darstellen.

Der Charme dieser Reaktionssequenz liegt darin, dass die eigentliche chirale Information des Prolins (**20**) auf einen neu generierten Molekülteil übertragen wird und der sterische Anspruch dieser Gruppe bei der Reaktion zur Wiederherstellung der ursprünglichen Stereochemie führt („*self regeneration of stereocenters*“; SRS-Strategie). Dieser Ansatz wurde von Knight *et al.* aufgegriffen und weiterentwickelt.⁷⁹ Durch Verwendung von verschiedenen Aldehyden zur Bildung des jeweiligen Amins aus einem Prolinamid war es möglich, gezielt beide enantiomeren Formen des 2-substituierten Prolins aus dem gleichen Startmaterial zu erhalten.

2-Substituierte Prolinderivate wie **36** spielen in der enantioselektiven Übergangsmetallkatalyse allerdings keine wichtige Rolle. Man findet lediglich einige Anwendungen als Organokatalysatoren in Anlehnung an Prolin (**20**) selbst.^{80,81} Große Bedeutung haben diese Verbindungen als pharmazeutisch aktive Substanzen⁸² und als Strukturmimetika^{83,84} zum Aufbau von modifizierten Proteinen erlangt.

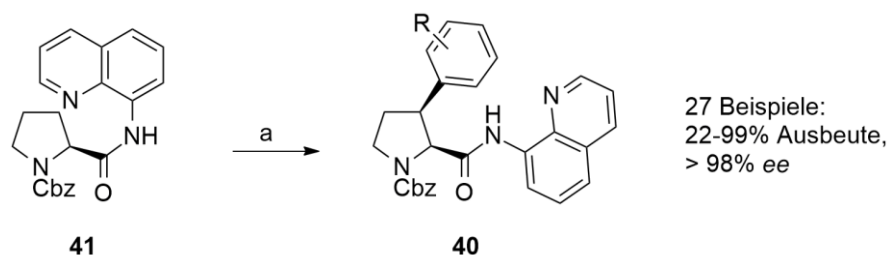
3.4.2 Substitution an Position 3

2,3-*trans*-Substituierte Pyrrolidine **37** sind hochselektiv durch 1,4-Addition von Organo-cupraten an TBDPS-Ether **38** zugänglich (Schema 21),⁸⁵ welcher wiederum in wenigen Stufen aus kommerziell erhältlicher Pyroglutaminsäure (**5**) darstellbar ist. Die Anwendbarkeit dieser Methode wurde an sechs repräsentativen Beispielen gezeigt und die Produkte **39a-f** in guten Ausbeuten und sehr hohen Selektivitäten erhalten. Entschützen der Aminogruppe mit $\text{NEt}_3 \cdot \text{HF}$ und Oxidation des Alkohols ($\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$) zur jeweiligen Carbonsäure führte zu den 2,3-*trans*-substituierten Pyroglutamaten **37a,c**.



Schema 21. Darstellung von 2,3-*trans*-disubstituierten Pyrrolidinen **37** nach Herdeis *et al.*⁸⁵ Reagenzien und Bedingungen: a) R_2CuLi (5 Äquiv.) oder R_2MgBrCu (2 Äquiv.), TMSCl , Et_2O .

In jüngster Zeit hat sich ein eleganter Ansatz für 2,3-*cis*-substituierte Pyrrolidine **40** herauskristallisiert. Durch Pd-katalysierte $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ Arylierung eines geschützten Prolinamids **41** können direkt aromatische, heteroaromatische oder auch vinylische Reste hoch *cis*-selektiv angebracht werden (Schema 22).⁸⁶ Das *N*-Cbz-8-Chinolinamid **41** wurde dabei mit 5 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ mit einem 2.2-fachen Überschuss an AgOAc als Base in Toluol bei 110 °C mit 3 Äquiv. eines Aryliodids zur Reaktion gebracht. Die Ausbeuten bewegten sich dabei für Derivate mit *N*-Cbz-Schutzgruppe zwischen 22% und 91% und die Enantioselektivitäten lagen über 98% *ee* (27 Beispiele). Bei Verwendung einer *N*-Boc-Schutzgruppe konnten unter angepassten Reaktionsbedingungen (10 Mol-% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 30 Mol-% PivOH und 1 Äquiv. Ag_2CO_3) an vier Beispielen Ausbeuten zwischen 38% und 59% erreicht werden.⁸⁷

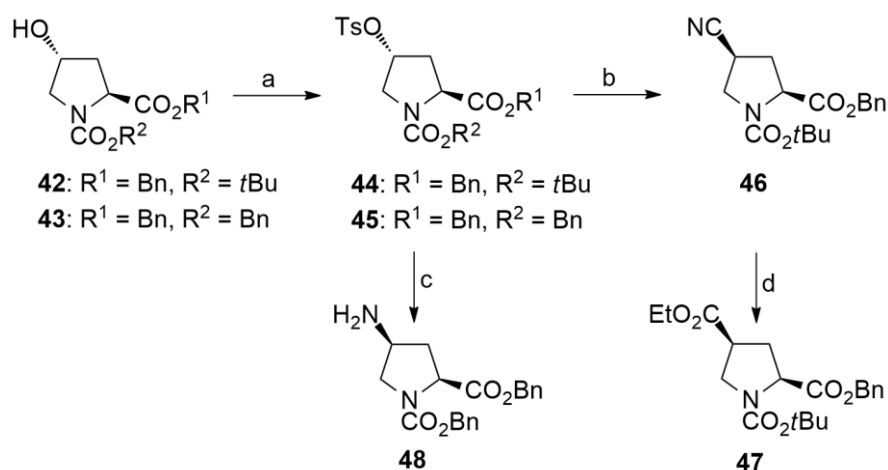


Schema 22. Synthetischer Zugang zu 2,3-*cis*-disubstituierten Pyrrolidinderivaten **40** durch direkte C(sp³)-H-Aktivierung von Amid **41** nach Bull und Mitarbeitern.⁸⁶ *Reagenzien und Bedingungen:* a) Pd(OAc)₂ (5 Mol-%), AgOAc (2.2 Äquiv.), Ar-I (3.0 Äquiv.), Toluol, Δ.

Neben der hohen Selektivität (>98% *ee*) ist vor allem die präparative Einfachheit dieser Syntheseprotokolle hervorzuheben. Bislang wurden 3-substituierte Prolinderivate vor allem als strukturgebende Einheiten in synthetischen Proteinen eingesetzt um bestimmte räumliche Anordnungen zu stabilisieren. Einige der modifizierten Proteine weisen gegenüber ihren natürlichen Entsprechungen verbesserte Eigenschaften auf, die sie für pharmazeutische Anwendungen interessant machen.⁸⁸⁻⁹¹

3.4.3 Substitution an Position 4

Ein einfacher Zugang zu 2,4-disubstituierten Pyrrolidinen geht vom kommerziell erhältlichen 4-*trans*-Hydroxyprolin aus (Schema 23). Ein *N*-geschütztes Carbamat **42** oder **43** wird in einen Sulfonsäureester **44** oder **45** überführt, welcher anschließend in einer S_N2-Reaktion mit verschiedenen Nucleophilen umgesetzt werden kann. Dabei erfolgt eine Inversion des Stereozentrums, wodurch man hochselektiv 2,4-*cis*-disubstituierte Pyrrolidine erhält. Mit NaCN als Nucleophil wurde das Nitril **46** dargestellt, welches durch saure Hydrolyse zu Prolin-Diester-Derivaten **47** oder durch Hydrierung zu Aminomethylen-Verbindungen umgesetzt werden kann.⁹² Durch Verwenden von NaN₃ als Nucleophil mit anschließender Reduktion können die Prolinamine **48** erhalten werden.



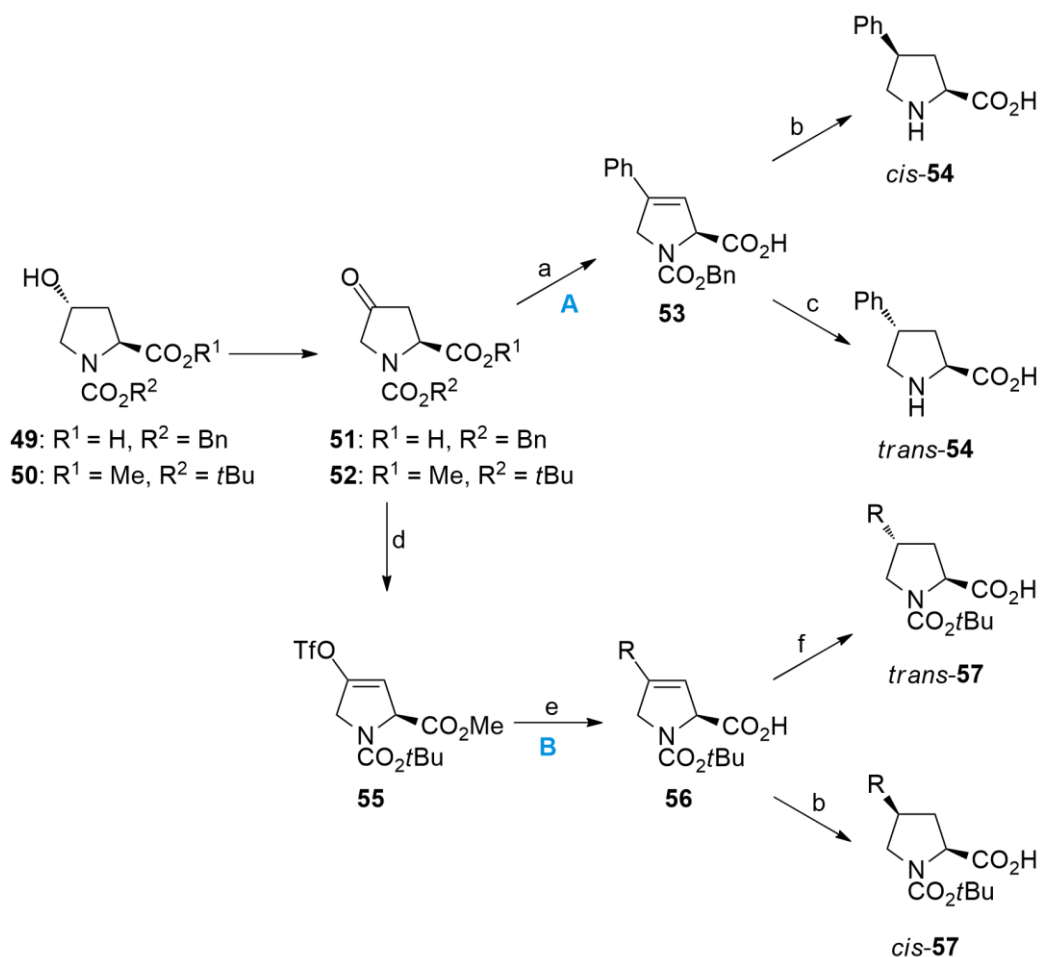
Schema 23. Darstellung von 2,4-*cis*-disubstituierten Pyrrolidinen **46** und **48** durch S_N2-Reaktion.^{92,93} *Reagenzien und Bedingungen:* a) TsCl, Pyridin; b) NaCN; c) i) NaN₃; ii) PPh₃; d) i) TMSCl, EtOH; ii) Boc₂O, NaHCO₃.

Diese können zu pharmakologisch interessanten Molekülen⁹⁴ oder zu Organokatalysatoren für die asymmetrische Michael-Addition an Nitroolefine weiter umgesetzt werden.⁹³

Eine andere Synthesestrategie geht ebenfalls von 4-*trans*-Hydroxypyrrolinderivaten **49** und **50** aus, welche zu den Ketonen **51** und **52** oxidiert werden (Schema 24). An dieser Stelle kann auf verschiedene Arten ein Substituent eingeführt werden:

Durch Grignard-Addition und anschließender saurer Dehydratisierung gelangt man zum Dehydropyrrolidin **53** (Schema 24, **A**).⁹⁵ Bei der Grignard-Addition wird die Addition an die Estergruppe durch die negative Ladung verhindert, die am Carboxylat durch Deprotonierung mit einem Äquivalent Grignardreagenz entsteht.

Weitere Möglichkeiten stellen die Stille- oder Suzuki-Reaktionen dar (Schema 24, **B**).⁹⁶ Dazu wird Keton **52** ins Trifluormethansulfonat **55** überführt. Anschließend kann durch Stille- oder Suzuki-Kupplung ein beliebiger Rest zu **56** eingefügt werden. Diese Methode weist eine hohe Flexibilität auf, da lediglich Boronsäuren (Suzuki) oder Stannane (Stille) als Kupplungspartner erforderlich sind. Viele dieser Verbindungen sind inzwischen durch die Popularität dieser Kupplungsreaktionen kommerziell erhältlich oder können aus den jeweiligen Grignardreagenzien hergestellt werden. Diese Vorgehensweise besticht durch die enorme Toleranz an Substraten, die meist ohne Schutzgruppen eingesetzt werden können.



Schema 24. Darstellung von 4-*cis*-substituierten (*cis*-**54**, *cis*-**57**) und 4-*trans*-substituierten Prolinderivaten (*trans*-**54**, *trans*-**57**) durch Grignardreaktion (**A**) oder Stille-/Suzuki-Kupplung (**B**).^{95,96}
 Reagenzien und Bedingungen: a) i) PhMgBr ; ii) TFA; b) Pd/C , H_2 ; c) Birch-Reduktion; d) NaHMDS , PhNTf_2 ; e) i) Stille- oder Suzuki-Kupplung; ii) Verseifung; f) $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$, NEt_3 , H_2 , MeOH/THF .

Die bei den Routen **A** und **B** gewonnenen Alkene **53** und **56** können nun wiederum hochselektiv entweder in die *cis*- oder *trans*-Produkte überführt werden. Durch heterogene

edelmetallkatalysierte Hydrierung (z. B. Pd/C, PtO₂, oder Raney-Nickel) wird exklusiv das jeweilige *cis*-Produkt *cis*-**54** oder *cis*-**57** erhalten. Die hohe Selektivität dieser Reaktionen wird allein durch die sterische Abschirmung der Oberseite durch den Substituenten an Position 2 hervorgerufen.

Wird ein homogener Katalysator verwendet, der entweder durch ein Carboxylat oder eine freie CH₂OH-Gruppe an Position 2 vorfixiert wird, wird der Wasserstoff bei der Hydrierung hochselektiv von der Oberseite übertragen, was zu 2,4-*trans*-disubstituierte Pyrrolidine des Typs *trans*-**57** führt. Die Carbonsäure **56** kann durch einen oxophilen Metallkomplex (z. B. Rh(PPh₃)₃Cl oder Ir(COD)PyPcHex₃PF₆) selektiv zum *trans*-Produkt *trans*-**57** umgesetzt werden.⁹⁶ Eine Alternative zu den vorgestellten Edelmetallkatalysatoren ist die Birch-Reduktion, die ebenfalls zu *trans*-**54** führt.⁹⁵

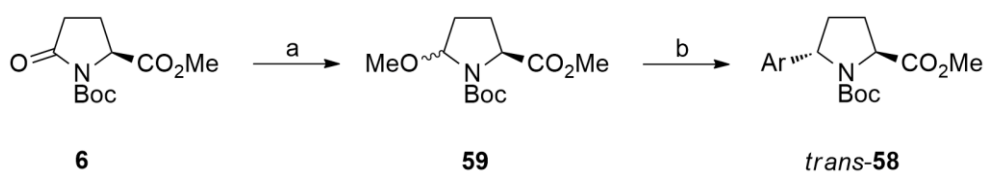
Durch diese Vorgehensweise waren in wenigen Stufen je nach Anforderung entweder 2,4-*syn*- oder 2,4-*anti*-substituierte Pyrrolidine zugänglich, die durch weitere Funktionalisierung der jeweiligen Anwendung angepasst wurden.

Die Bedeutung der 4-substituierten Proline ist vielfältig und liegt vor allem in den unterschiedlichen Anwendungsgebieten in der pharmazeutischen Chemie. 4-*trans*-Propylprolin ist ein Bestandteil der Lincosamide,⁹⁷ die als Antibiotika im klinischen Einsatz sind und 4-*trans*-Cyclohexylprolin stellt einen Teil des Pharmakophors in Fosinopril, einem Medikament in der Therapie von Bluthochdruck, dar.⁹⁸ Aus 4-*cis*-substituierten Prolinen lassen sich auch interessante Strukturen für die Interaktion von Proteinen mit verschiedenen Rezeptoren ableiten, was Möglichkeiten für pharmazeutische Anwendungen eröffnet (Behandlung von Diabetes, Beeinflussung der Energiehomöostase oder Verringerung neuropathischer Schmerzen).⁹⁹⁻¹⁰¹ Auch zur Synthese von strukturell und funktionell unterschiedlichen Proteinen wurden eine Vielzahl von 4-substituierten Prolinen verwendet.¹⁰²

3.4.4 Substitution an Position 5

Um an Position 5 modifizierte Prolinderivate zu erhalten, bietet sich als Ausgangsmaterial Pyroglutaminsäure (**5**) an. Beide funktionelle Gruppen, Carbonsäure und Lactam besitzen eine hinreichend unterschiedliche Reaktivität, um eine orthogonale Folgechemie zu erlauben. In den meisten Fällen wird zunächst der Pyrrolidin-Ester durch saure Katalyse gewonnen und dann anschließend das Lactam mit einer Carbamat-Gruppe geschützt und gleichzeitig aktiviert.

Um zu 2,5-*trans*-substituierten Pyrrolidinen *trans*-**58** zu gelangen muss das aktivierte Lactam **6** zum *N,O*-Halbacetal reduziert werden, was entweder mit LiBHET₃ in THF oder mit DIBALH in CH₂Cl₂ jeweils bei -78 °C realisiert werden kann (Schema 25).¹⁰³⁻¹⁰⁵ Anschließende Acetalisierung im Sauren mit MeOH liefert beide Epimere des *N,O*-Acetals **59**. Dieser Reaktionsschritt ist zwar nicht notwendig, jedoch ist **59** durch die geringere Polarität leichter zu isolieren.



Schema 25. Darstellung von 2,5-*trans*-substituierten Prolinen *trans*-**58** ausgehend von *N*-Boc-Methylpyrrolutamat (**6**).¹⁰⁴ Reagenzien und Bedingungen: a) i) LiBHEt₃; ii) MeOH, H⁺; b) CuBr·SMe₂, ArMgBr, BF₃·OEt₂.

Das *N,O*-Acetal **59** wird im nächsten Schritt mit BF₃·OEt₂ ins *N*-Acyliminiumion **60** überführt. Dabei wird ein Äquivalent des aus RMgBr und CuBr·SMe₂ *in situ* gebildeten Cupratreagenzes von der Ester-Carbonylgruppe und der Carbonylgruppe des Carbamats chelatisiert (Abbildung 8). Die Abschirmung der Oberseite des Moleküls führt zu einem Unterseitenangriff eines weiteren Cupratreagenzes (Nu⁻) auf das Iminiumion **60** und damit zum *trans*-ständigen Prolinderivat *trans*-**58**.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

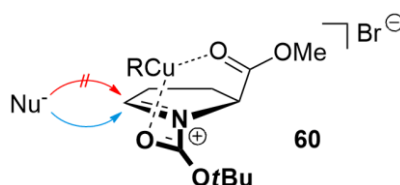
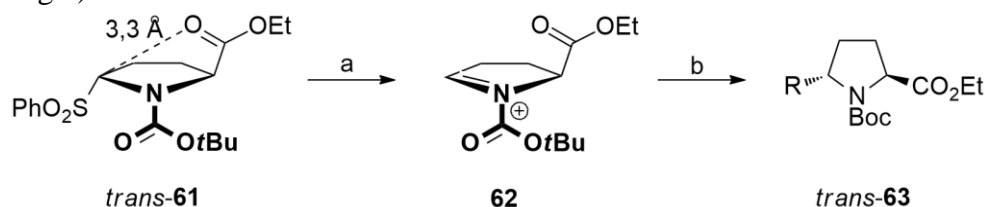


Abbildung 8. Chelatisierung des Cupratreagenzes zwischen den beiden Carbonylgruppen und damit einhergehende sterische Abschirmung der Oberseite.¹⁰⁹

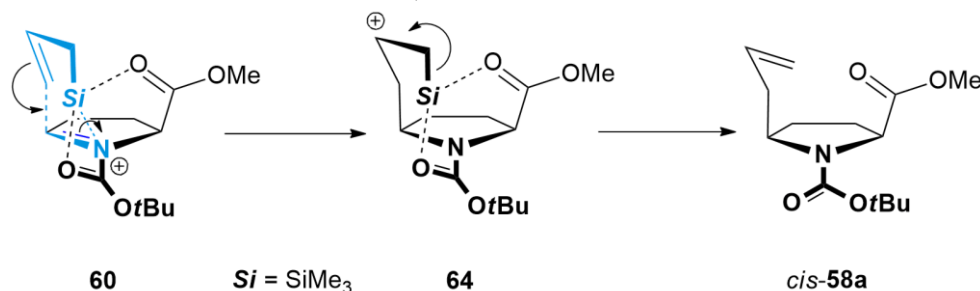
Das *N*-Acyliminiumion **60** kann auch ausgehend von einem Sulfin säureester *trans*-**61** unter Lewis säurekatalyse gebildet (Schema 26),¹¹⁰ und als Nucleophile *in situ* gebildete Organozinkreagenzien eingesetzt werden. In dieser Arbeit wird über den stereochemischen Ausgang der Reaktion durch eine elektrostatische Interaktion zwischen dem Acyliminiumion und der Carbonylgruppe des Esters spekuliert. Als Beweis wird der geringe Abstand des Ester-Sauerstoffs zum C-5 von nur 3.3 Å im Kristall von *trans*-**61** angeführt. Jedoch sollte angesichts des oben dargestellten Reaktionsverlaufs der Cuprate, der erwiesenermaßen weitaus größeren Oxophilie von Organozink-Reagenzien und der im Folgenden beschriebenen Sakurai-Reaktionen ein anderer Grund für die hohe *trans*-Selektivität dieser Reaktion maßgeblich sein. Sobald ein Metallion in der Reaktion präsent ist, wird dieses vom Iminiumion **62** chelatisiert, und sorgt so für eine effektive Abschirmung der Oberseite des Moleküls. Hier wird vermutlich ein Zinkion zwischen den beiden Carbonylgruppen chelatisiert, was nach Addition zu *trans*-**63** führt (vgl. Abbildung 8).



Schema 26. Einführen eines Restes an Position 5 des Pyrrolidin-Rings über Zink-organische Verbindungen.¹¹⁰ Reagenzien und Bedingungen: a) BF₃·OEt₂; b) ZnBr₂/ZnCl₂, RMgBr.

Die chelatisierende Eigenschaft der Ester- und *N*-Boc-Gruppe wird auch zum Aufbau von *cis*-Pyrrolidinen genutzt. Beim Angriff von Allylsilanen auf das Iminiumion **60** führt die starke Oxophilie des Siliziumatoms dazu, dass es von den beiden Carbonylsauerstoffen komplexiert wird (blau, Schema 27), analog zu Hydrosilylierungsexperimenten von

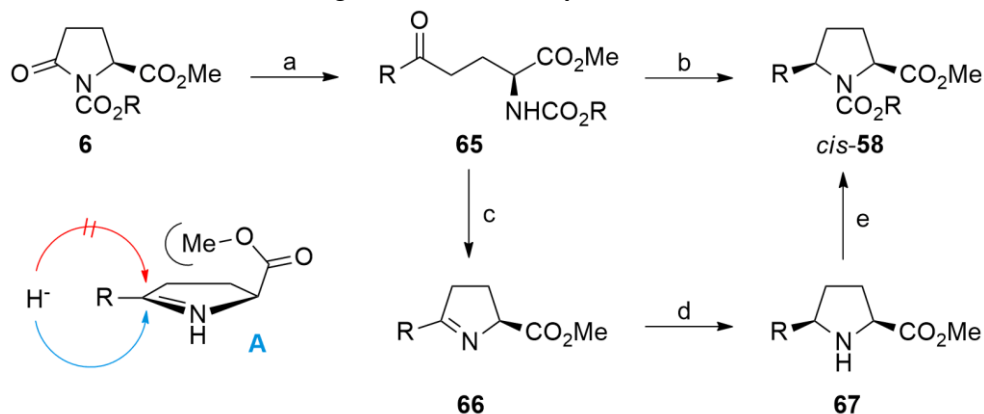
Oba *et al.*¹¹¹ Die Allylgruppe könnte sich anschließend so anordnen, dass sich ein 6-gliedriger Übergangszustand **60** → **64** ergibt. Der Angriff der Allylgruppe auf das Iminiumion **60** würde dann von der Oberseite erfolgen und so das *cis*-Pyrrolidin *cis*-**58a** liefern. Das intermediär gebildete Carbokation **64** wäre sowohl durch den β -Effekt des Siliziums als auch durch die Donation der Carbonylgruppe stabilisiert. Die Selektivität dieser Art von Reaktion ist über eine weite Substratpalette zuverlässig im Bereich von ca. 2-4:1 zugunsten des *cis*-Produkts,¹¹²⁻¹¹⁵ (für Allylstannane siehe: ^{116,117}). Wird bei einer ähnlichen Reaktion Dimethylmalonat als Nucleophil verwendet, für das kein solches Intermediat **60** formuliert werden kann, findet man nahezu keine Selektivität.¹¹⁸



Schema 27. Vermuteter Mechanismus der Sakurai-Reaktion an *N*-Boc-geschützten *N*-Acyliminiumionen **60**.

Die moderate Selektivität kann als Einschränkung für eine synthetische Anwendung gesehen werden. Schon bei einer durchaus realistischen Ausbeute von 72% verliert man in diesem Fall die Hälfte des Startmaterials. Weiterhin ist die Reaktion auf allylische Systeme limitiert, was die Auswahl an Substraten erheblich einschränkt. Auch auf die schlechte chromatographische Trennbarkeit der Produkte dieser Reaktion, *cis/trans*-**58a**, sei in diesem Zusammenhang im Vorausgriff auf die eigenen Ergebnisse verwiesen.

Ein alternativer Weg zu 2,5-*cis*-substituierten Prolinen geht von geschütztem Methylpyroglutamat **6** aus, welches sich durch Grignardaddition mit anschließender saurer Hydrolyse des cyclischen *N,O*-Halbacetals zum linearen Keton **65** öffnen lässt (Schema 28). Um das Pyrrolidingerüst wiederherzustellen bietet sich eine reduktive Aminierung als einfachste Variante an, für die in der Literatur verschiedene Vorgehensweisen beschrieben werden. Entschützung der Aminogruppe führt nach intramolekularer Iminbildung zu **66**, welches mit Edelmetallkatalysatoren und Wasserstoff,^{119,120} oder mit Natriumborhydrid-Reagenzien zu Amin **67** umgesetzt werden kann.¹²¹ Nach erneuter Schützung wird dann das Pyrrolidin *cis*-**58** erhalten.



Schema 28. Synthetischer Zugang zu 2,5-*cis*-disubstituierten Pyrrolidinen *cis*-**58** und Darstellung des Reduktionsmechanismus (A).¹¹⁹⁻¹²² Reagenzien und Bedingungen: a) i) RMgBr; ii) H⁺, MeOH; b) BF₃·OEt₂/B(C₆F₅)₃, R₃SiH oder NaBH(OAc)₃, TFA; c) TFA; d) Pd/H₂ oder NaBH₃CN; e) Boc₂O.

Auch die Reduktion mit $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und Triphenylsilan lieferte hohe Ausbeuten und exzellente Diastereoselektivitäten für *cis*-**58**. Ein Vorteil dieser Synthesesequenz ist, dass sie verschiedene *N*-Carbamatschutzgruppen toleriert. Die *N*-Boc-Gruppe wird aber durch $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ entfernt, was jedoch mit $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ als Lewisäure verhindert werden kann.¹²³ Es können auch ungesättigte Seitenketten verwendet werden, die mit Hydrierkatalysatoren und Wasserstoff nicht kompatibel wären.^{124,125} Für Alkylsubstituenten kann in der Literatur auch eine Methode gefunden werden, bei der die *N*-Boc-geschützte Verbindung direkt mit $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ und TFA zum Pyrrolidin *cis*-**58** reaktiv aminierte wurde.¹²² Für die Selektivität der vorgestellten Methoden ist vor allem der sterische Anspruch des Rests in Position 2 verantwortlich. In Analogie zu 3.4.3 (Seite 27 ff.) schirmt der Substituent die Oberseite des Moleküls ab, was den Angriff des Hydrids lediglich von der Unterseite zulässt (**A**, Schema 28).

Mit dieser Auswahl an Reaktionen kann jede Stelle des Pyrrolidinrings in jeder stereochemischen Ausprägung adressiert werden. Im Folgenden sollen die einzelnen Positionen auf ihre potentiellen Auswirkungen in den späteren Katalysatoren evaluiert werden.

3.5 Grundsätzliche Überlegungen zu substituierten Pyrrolidin-Liganden in der enantioselektiven Katalyse

Nicht alle Positionen sollten einen erheblichen Effekt auf die katalytischen Eigenschaften im Zielmolekül aufweisen (Abbildung 7, Seite 24). Reste an den Positionen 2, 3 und 4 sollten sich vor allem auf die Geometrie des Gerüsts auswirken. Die Effekte auf das aktive Zentrum, dessen räumliche Anordnung für die Selektivität der Reaktion maßgeblich ist, sollte sich mit Substituenten in diesen Positionen nur in engen Grenzen beeinflussen lassen. Für katalytische Anwendungen sollten aber diejenigen Veränderungen die größten Auswirkungen haben, die sich möglichst nah am reaktiven Zentrum des Katalysators befinden.

Mit diesen Überlegungen blieben als realistische Optionen nur noch drei Positionen zur Variation übrig. Neben dem Pyrrolidinstickstoff und der Seitenkette blieb noch die 5-*cis*-Position als vielversprechende Möglichkeit, da hier in direkter Nachbarschaft zum koordinierenden Stickstoffatom ein Substituent eingeführt würde, der die Oberseite eines oktaedrischen Komplexes abschirmt, und so zur Verringerung der Anzahl möglicher isomerer Übergangszustände führen sollte. Einen weiteren Vorteil bietet diese Position noch im Bezug auf die elektronischen Eigenschaften des Pyrrolidin-Stickstoffs. Durch Auswahl des Restes ($R^1 = \text{Aryl, Alkyl}$) kann die Donoreigenschaft des Stickstoffes variiert werden, was eine weitere Stellschraube neben dem reinen sterischen Anspruch in der Katalyse erzeugt.⁵⁰

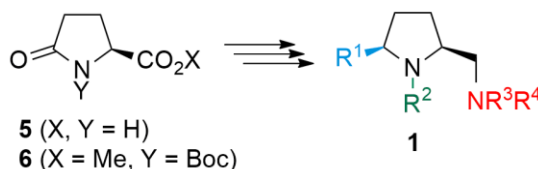
Da bereits eine Vielzahl an Liganden bekannt sind, die an der Carbonsäure-Gruppe und am Amin modifiziert sind, jedoch am C-5 des Pyrrolidinrings substituierte Liganden noch wenig Aufmerksamkeit in der Katalyse gefunden haben, schienen diese Liganden ein lohnendes Ziel für weitere Untersuchungen zu sein.

4. Überblick über die Forschungsergebnisse

4.1 Synthese der 5-*cis*-substituierten Prolinamin-Liganden

Die anvisierten Diamin-Liganden wiesen in den Henry-Reaktionen (s. Kap. 4.2) interessante Eigenschaften auf, die es lohnenswert erscheinen ließen, eine genauere Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehungen durchzuführen. Dazu war zunächst ein einfacher und modularer Zugang zu einer breiten Palette an Liganden notwendig, welcher hier kurz vorgestellt werden soll.

In einer effizienten Synthesestrategie sollte die strukturelle Variation in einem der letzten Schritte erfolgen (Schema 29). Da bei den 2,5-*cis*-disubstituierten Pyrrolidinen drei verschiedene Positionen (R^1 , R^2 , NR^3R^4) veränderbar sind, wurden folglich auch drei unterschiedliche Ansätze – ausgehend von Pyroglutaminsäure (**5**) oder dem geschützten Ester **6** – zur Synthese gewählt, um der Anforderung Rechnung zu tragen.



Schema 29. Anvisierte Diamin-Liganden **1** und synthetische Herkunft aus Pyroglutaminsäure (**5**) oder dem geschützten Ester **6**.

4.1.1 Route I – Späte Variation von R^1 und R^2

Diese Syntheseroute ist besonders gut geeignet, um die Reste R^1 und R^2 zu variieren, da diese im letzten bzw. vorletzten Syntheseschritt eingeführt werden. Man startet bei kommerziell erhältlicher Pyroglutaminsäure (**5**), verestert säurekatalysiert mit Methanol, und amidiert anschließend *in situ* den entstandenen Methylester mit dem entsprechenden sekundären Amin (Schema 30). Im nachfolgenden Schritt wird die Lactam-Gruppe Boc-geschützt und man erhält das Imid **68**. Die Boc-Gruppe am Pyrrolidon-Stickstoff erfüllt dabei unterschiedliche Aufgaben. Zum einen dient sie als Schutzgruppe für das acide Amid-Proton. Ohne Boc-Gruppe würde die Grignard-Verbindung als Base wirken und der nucleophile Angriff auf die Lactam-Gruppe wäre infolge der negativen Ladung am Stickstoff gegenüber dem Angriff auf das exocyclische Amid benachteiligt. Zum anderen aktiviert sie die Imid-Carbonylgruppe für einen nucleophilen Angriff durch ein Grignard-Reagenz. Ein weiterer Vorteil einer Carbamat-Schutzgruppe ist, dass diese den Mg-Komplex des primären Grignard-Additionsprodukts **69** stabilisiert, und somit einen Sekundärangriff eines zweiten Grignard-Reagenzes unmöglich macht (Abbildung 9). Weiterhin dient die Boc-Gruppe als Synthon für die später bei vielen Prolinaminen vorhandene Methylgruppe.

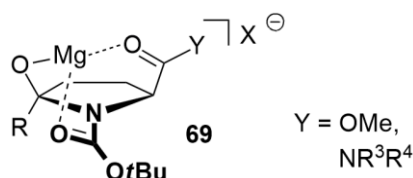
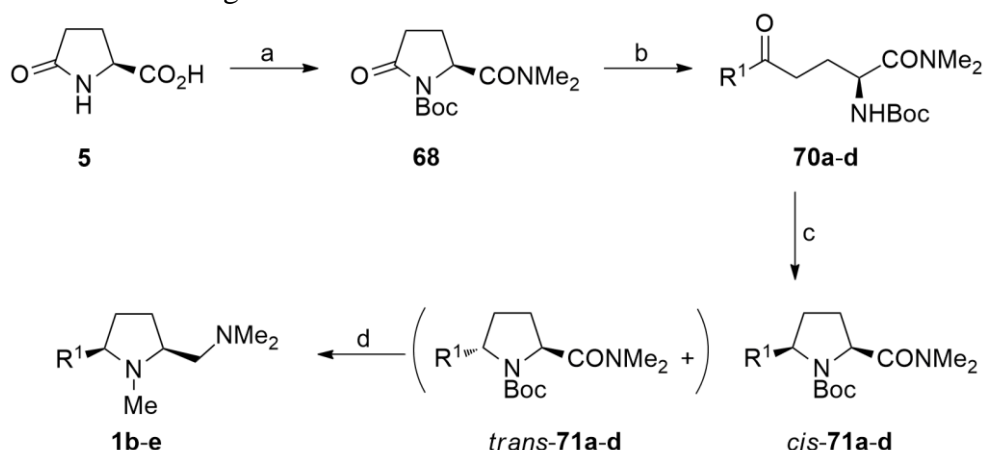


Abbildung 9. Stabilisierung des Mg-Komplexes **69** während der Grignard-Addition. Die Bildung dieses Komplexes verhindert den Angriff eines weiteren Grignardreagenzes auf C-5 des Pyrrolidins.

Nach saurer Aufarbeitung, die zur Öffnung des Zwischenprodukts **69** führt, wird das lineare Amid **70** erhalten. Diese Prozedur wurde für verschiedene aromatische Grignard-Reagenzien untersucht und lieferte mittlere bis gute Ausbeuten für **70a-d**. Für den anschließenden Ringschluss wurden verschiedene Methoden zu *cis*-**71a-d** getestet, wobei sich eine Reaktionskaskade aus *N*-Boc-Entschützung, intramolekularer reduktiver Aminierung und erneutem Schützen der Aminogruppe als praktikabelste Lösung herauskristallisierte. An dieser Stelle musste das jeweilig entstandene 5-Epimer *trans*-**71a-d** abgetrennt werden. Dies gelang einerseits durch die langsamere Schützung des *trans*-Pyrrolidins aufgrund der gleichmäßigen Abschirmung der reaktiven Stelle durch die beiden zueinander *trans*-ständigen Reste, andererseits durch anschließende Chromatografie und Kristallisation des angereicherten Diastereomers *cis*-**71a-d**. Trotz der schwierigen Aufarbeitung und der Bildung des unerwünschten Epimers lagen die Ausbeuten bei 56–90%. Die Prolinamine **1b,c,e** konnten schließlich durch globale Reduktion mit LiAlH₄ in sehr guten Ausbeuten erhalten werden.



Schema 30. Synthese der 2,5-*cis*-disubstituierten Pyrrolidine **1b-e** über Route I für R² = Me. *Reagenzien und Bedingungen:* a) i) H⁺, MeOH; ii) HNMe₂; iii) Boc₂O; b) R¹MgBr; c) i) TFA; ii) NaBH₄; iii) Boc₂O; d) LiAlH₄.

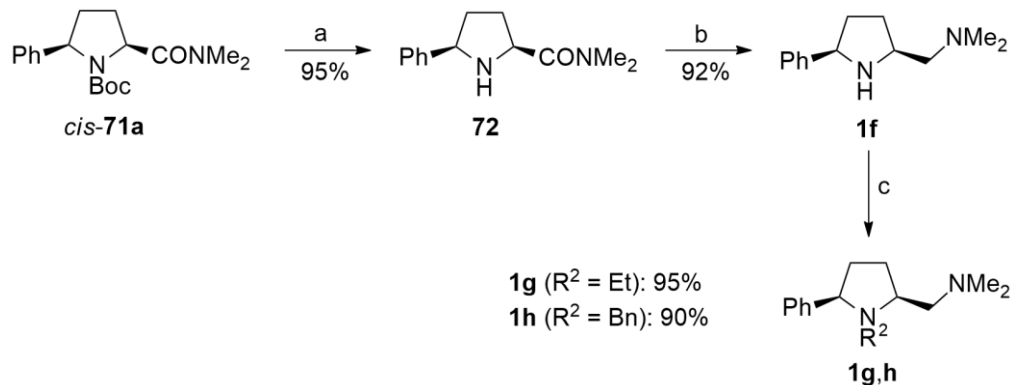
Diese Reaktionssequenz wurde an vier repräsentativen Beispielen durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 2 dargestellt sind.

Tabelle 2. Ausbeuten der über Route I (Schema 30) dargestellten Verbindungen.

Eintrag	R ¹	Ausbeute 70 [%]	Ausbeute <i>cis</i> - 71 [%]	Ausbeute 1 [%]
1	Ph	72 (70a)	76 (<i>cis</i> - 71a)	85 (1b)
2	4-MeO-C ₆ H ₄	55 (70b)	90 (<i>cis</i> - 71b)	97 (1c)
3	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	76 (70c)	85 (<i>cis</i> - 71c)	– ^a (1d)
4	1-Naphthyl	43 (70d)	56 (<i>cis</i> - 71d)	87 (1e)

^a Partielle Defluorierung.

Für eine Variation von R^2 wurde das ringgeschlossene Carbamat *cis*-**71a** ($R^1=Ph$) zum Amin **72** entschützt (Schema 31). Nach der Reduktion der Amidgruppe mit $LiAlH_4$ konnte das Diamin **1f** in exzellenter Ausbeute erhalten werden. R^2 wurde dann mittels reduktiver Aminierung eingebracht, was am Beispiel von **1f** ($R^1 = Ph$) für $R^2 = Et$ ($NaBH_4$, AcOH; \rightarrow **1g**) bzw. $R^2 = Bn$ ($PhCHO$, $NaBH(OAc)_3 \rightarrow$ **1h**) in sehr guten Ausbeuten realisiert wurde.



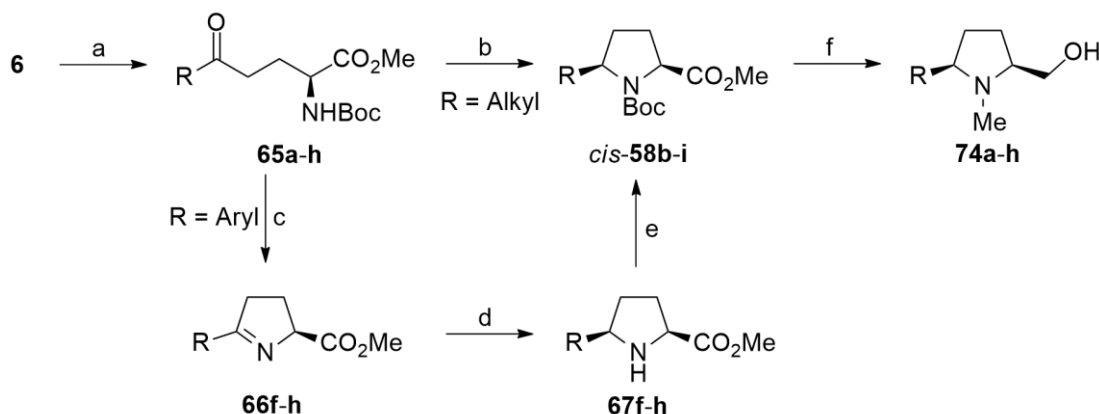
Schema 31. Synthese der Diaminliganden **1f-h** via Route I für $R^2 \neq Me$. Reagenzien und Bedingungen: a) TFA; b) $LiAlH_4$; c) AcOH, $NaBH_4$ oder PhCHO, $NaBH(OAc)_3$.

Diese Route ist jedoch vorwiegend für Verbindungen mit tertiären Aminomethylgruppen ($R^3, R^4 \neq H$) nutzbar, da ein primäres Amid ($R^3 = H$ und/oder $R^4 = H$) in der Grignard-Addition (**68** \rightarrow **70**) geschützt werden müsste. Weiterhin werden primäre Amide bei Reduktionen mit $LiAlH_4$ durch ihre vergleichsweise hohe Acidität deprotoniert, was den Reduktionsschritt durch die entstehende negative Ladung enorm verlangsamt. Auch die reduktive Aminierung würde bei $R^3 = H$ bzw. $R^4 = H$ wohl bevorzugt an der exocyclischen Aminogruppe stattfinden. Route I stellt aber eine sehr gute Möglichkeit dar, um auf späten Stufen zu Liganden mit unterschiedlichen R^1 und R^2 bei gleichbleibenden NR^3R^4 zu gelangen. Die Machbarkeit der Ligandensynthese über diese Route wurde an insgesamt neun repräsentativen Beispielen gezeigt, darunter **1f-j,l**.

4.1.2 Route II – Späte Variation von R^3 und R^4

Für eine Variation von R^3 und R^4 auf später Stufe stellte sich eine andere Herangehensweise als günstiger heraus. Diese startet bei kommerziell erhältlichem *N*-Boc-Methylpyrrolidat (**6**), in welches zuerst der Rest R^1 über eine Grignardaddition zu den linearen Ketonen **65a-h** (analog zu Route I) eingeführt wird (Schema 32). Dabei geht die Aktivierungsfunktion der Boc-Gruppe so weit, dass selbst ein Überschuss an Grignard-Reagenz selektiv die Pyrrolidon-Gruppe angreift und unter den Bedingungen der Reaktion den Ester intakt lässt. Die Grignard-Reaktion lieferte für $R^1 = Ph$ 92% und für das sterisch weitaus anspruchsvollere $R^1 = 1\text{-Naphthyl}$ noch 59% Ausbeute. Selbst mit den deutlich basischeren sekundären Grignard-Reagenzien wie *i*PrMgCl, *c*PentMgBr oder *c*HexMgCl, wurden die entsprechenden Produkte noch in akzeptablen Ausbeuten isoliert (Tabelle 3). Die anschließende intramolekulare reduktive Aminierung zu den 2,5-*cis*-substituierten Estern *cis*-**58b-i** wurde auf verschiedene Arten durchgeführt. Die bei Route I beschriebene dreistufige Prozedur war auch hier für $R^1 = \text{Aryl}$ die effektivste Vorgehensweise. Zunächst wurde mit TFA entschützt, was intramolekular die Imine **66f-h** bildete. Diese wurden mit $NaBH_4$ zum den jeweiligen Aminen **67f-h** reduziert und anschließend wieder *N*-Boc-

geschützt, um die Ester *cis*-**58g-i** zu erhalten. Die Reduktion mit Silanen unter Lewisäure-Katalyse lieferte unbefriedigende Ergebnisse [Ph_3SiH , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$: keine Reaktion; Ph_3SiH , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$: Boc-Entschützung; Et_3SiH , $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$: Reduktion des Ketons und TES-Schützung des entstandenen Alkohols ohne Ringschluss)]. Für $\text{R}^1 = \text{Alkyl}$ konnte eine sehr einfache einstufige Cyclisierung verwendet werden. Die lineare Vorläuferverbindungen **65a-e** wurden mit TFA in EtOAc mit $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ einer reduktiven Aminierung unterzogen, was direkt die *N*-Boc-geschützten Produkte *cis*-**58b-f** in sehr hoher Diastereomerenreinheit lieferte (i.d.R. konnte kein anderes Diastereomer festgestellt werden). Für $\text{R}^1 = \text{Aryl}$ war diese Methode jedoch nicht nutzbar, da die für die reduktive Aminierung notwendige intramolekulare Iminbildung nicht eintrat.



Schema 32. Synthese der 2,5-*cis*-disubstituierten Pyrrolidinerester *cis*-**58** über Route II. *Reagenzien und Bedingungen:* a) i) RMgBr ; ii) H^+ , MeOH; b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, TFA; c) TFA; d) NaBH_4 ; e) Boc_2O ; f) LiAlH_4 .

Im Anschluss an die reduktive Cyclisierung konnten *cis*-**58b-i** für $\text{R}^2 = \text{Me}$ direkt mit LiAlH_4 global zu den Aminoalkoholen **74a-h** reduziert werden, was in allen Beispielen sehr gute bis exzellente Ausbeuten lieferte (Tabelle 3).

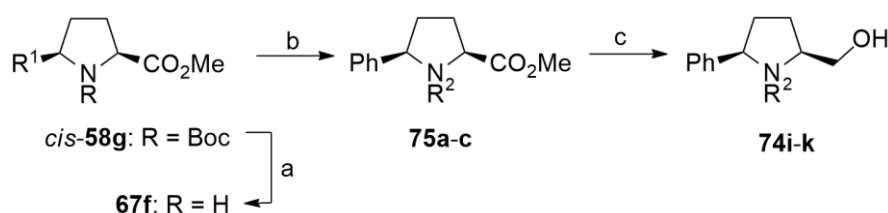
Tabelle 3. Synthese der Aminoalkohole **74a-h**.

Eintrag	R^1	Ausbeute 65 [%]	Ausbeute <i>cis</i> - 58 [%]	Ausbeute 74 [%]
1	Me	94 (65a)	86 (<i>cis</i> - 58b) ^a	80 (74a)
2	<i>i</i> Pr	63 (65b)	82 (<i>cis</i> - 58c) ^a	77 (74b)
3	<i>c</i> Pent	37 (65c)	90 (<i>cis</i> - 58d) ^a	92 (74c)
4	<i>c</i> Hex	31 (65d)	70 (<i>cis</i> - 58e) ^a	95 (74d)
5	Bn	54 (65e)	88 (<i>cis</i> - 58f) ^a	94 (74e)
6	Ph	92 (65f)	60 (<i>cis</i> - 58g) ^b	96 (74f)
7	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	78 (65g)	59 (<i>cis</i> - 58h) ^b	91 (74g)
8	1-Naphth	59 (65h)	47 (<i>cis</i> - 58i) ^b	82 (74h)

^a Einstufige Cyclisierung mit $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ und TFA in EtOAc.

^b Dreistufige Cyclisierung: 1. TFA; 2. NaBH_4 ; 3. Boc_2O .

Für $\text{R}^2 \neq \text{Me}$ konnte durch Boc-Entschützen von *cis*-**58g** zum Amin **67f** und anschließender reduktiver Aminierung die *N*-substituierten Ester **75a-c** erhalten werden (Schema 33, Tabelle 4).



Schema 33. Synthese der Liganden nach Route II. *Reagenzien und Bedingungen:* a) TFA; b) R^2CHO , NaBH(OAc)_3 oder NaBH_4 , AcOH; c) LiAlH_4 .

Dies wurde an drei repräsentativen Beispielen für $\text{R}^2 = \text{Et}$ (NaBH_4 , AcOH, 91% über beide Stufen), $\text{R}^2 = i\text{Pr}$ (Aceton, NaBH(OAc)_3 , 98% über beide Stufen) und $\text{R}^2 = \text{Bn}$ (PhCHO , NaBH(OAc)_3 , 95% über beide Stufen) realisiert. Die anschließende globale Reduktion der *N*-substituierten Ester **75a-c** mit LiAlH_4 lieferte das jeweilige Prolinol **74i-k** in durchwegs annähernd quantitativer Ausbeute.

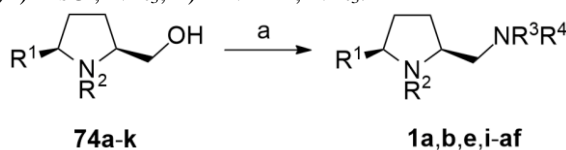
Tabelle 4. Synthese der Aminoalkohole **74i-k** ausgehend von Amin **67**.

Eintrag	R^2	Ausbeute 75 [%]	Ausbeute 74 [%]
1	Et	91 (75a)	98 (74i)
2	<i>i</i> Pr	98 (75b)	94 (74j)
3	Bn	95 (75c)	94 (74k)

Im letzten Schritt wurden die Aminoalkohole **74a-k** ins Mesylat überführt, um dann nach einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit dem jeweiligen Amin die Pyrrolidindiamine **1** zu erhalten. Diese Reaktion wurde mit einer Vielzahl an Edukten und einer großen Menge an Aminen durchgeführt.

Die Ausbeuten reichten von guten 85% bis zu geringen 18% (Tabelle 5). Letzteres war der Tatsache geschuldet, dass vor allem für kleine R^1 ($\text{R}^1 = \text{Me}$, *i*Pr) die Produkte sehr flüchtig waren. Teilweise war es nicht möglich, die Diamine aus einer Mischung aus CH_2Cl_2 und MeOH zu isolieren, da diese mit dem Lösungsmittel kodestillierten. Auch die an die säulenchromatographische Aufreinigung gestellten Anforderungen waren sehr hoch, da die Liganden direkt danach in der Katalyse eingesetzt wurden. Die große Menge an NEt_3 führte je nach Produkt ebenfalls zu einer komplexen Trennungssproblematik.

Aufgrund der großen Flexibilität dieser Route vor allem im Bezug auf die Reste R^3 und R^4 wurden auf diese Weise der überwiegende Teil der Liganden, die in der enantioselektiven Henry-Reaktion untersucht wurden, hergestellt (u. A. **1a,b,e,i-af**).

Tabelle 5. Ergebnisse der Umsetzung der Aminoalkohole **74** zu den Diaminen **1**. *Reagenzien und Bedingungen:* a) i) MsCl, NEt₃; ii) HNR³R⁴, NEt₃.

Eintrag	R ¹	R ²	NR ³ R ⁴	Ausbeute 1 [%]
1	Me	Me	NH ₂	24 (1i)
2	<i>i</i> Pr	Me	NH ₂	48 (1j)
3	Bn	Me	NH ₂	32 (1k)
4	Ph	Me	NH ₂	85 (1l)
5	1-Naphth	Me	NH ₂	49 (1m)
6	Me	Me	NHMe	52 (1n)
7	<i>c</i> Pent	Me	NHMe	54 (1o)
8	<i>c</i> Hex	Me	NHMe	56 (1p)
9	Ph	Me	NHMe	75 (1a)
10	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	NHMe	76 (1q)
11	Ph	Et	NHMe	84 (1r)
12	Ph	<i>i</i> Pr	NHMe	77 (1s)
13	Ph	Bn	NHMe	77 (1t)
14	Me	Me	NMe ₂	18 (1u)
15	<i>i</i> Pr	Me	NMe ₂	23 (1v)
16	<i>c</i> Pent	Me	NMe ₂	57 (1w)
17	<i>c</i> Hex	Me	NMe ₂	57 (1x)
18	Bn	Me	NMe ₂	44 (1y)
19	Ph	Me	NMe ₂	65 (1b)
20	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	Me	NMe ₂	73 (1z)
21	1-Naphth	Me	NMe ₂	54 (1e)
22	Ph	Me	NEt ₂	40 (1aa)
23	Ph	Me	Pyrrolidinyl	52 (1ab)
24	Ph	Me	Piperidinyl	51 (1ac)
25	Ph	Me	NMeBn	73 (1ad)
26	Ph	Me	NH(CH ₂) ₂ OH	50 (1ae)
27	Ph	Me	NH(CH ₂) ₂ OMe	73 (1af)

4.1.3 Route III – Späte Variation von R²

Durch die schwierige Isolierung mancher der Endprodukte bei Route II wurde nach einer alternativen Vorgehensweise gesucht. Die gewählte Strategie soll im Folgenden dargestellt werden:

Die Pyrrolidin-Ester *cis*-**58b,c,g**, Zwischenprodukte in Route II, wurden mit LiOH zu den jeweiligen Carbonsäuren **76a,b,c** verseift und anschließend mit PivCl in die gemischten Anhydride überführt (Tabelle 6). Diese wurden mit einem Amin abgefangen, was zu den Pyrrolidin-Amiden *cis*-**71b-i** führte. Das durch den Überschuss an PivCl gebildete

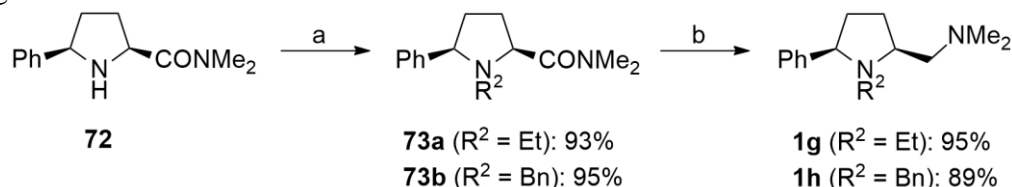
Piv-Amid konnte durch Sublimation abgetrennt werden. Globale Reduktion mit LiAlH_4 lieferte die gewünschten Liganden **1a,b,u,ab,ac,ag** in hoher Ausbeute.

Tabelle 6. Darstellung verschiedener Prolinamine **1** nach Route III. *Reagenzien und Bedingungen:* a) LiOH ; b) i) PivCl , NEt_3 ; ii) HNR^3R^4 , NEt_3 ; c) LiAlH_4 .

$\text{cis-58b,c,g: R = Me}$
 76a,b,c: R = H

Eintrag	R^1	NR^3R^4	Ausbeute <i>cis-71</i> [%]	Ausbeute 1 [%]
1	Ph	NHMe	86 (<i>cis-71b</i>)	82 (1a)
2	<i>i</i> Pr	NHMe	82 (<i>cis-71c</i>)	74 (1ag)
3	Ph	NMe ₂	92 (<i>cis-71d</i>)	85 (1b)
4	Me	NMe ₂	88 (<i>cis-71e</i>)	98 (1u)
5	Ph	PyrrolidinyI	82 (<i>cis-71f</i>)	98 (1ab)
6	Ph	PiperidinyI	95 (<i>cis-71i</i>)	84 (1ac)

Route III bietet ebenfalls die Möglichkeit, einen beliebigen Rest am Pyrrolidin-Stickstoff einzuführen (Schema 34). Dazu wurde vor der globalen Reduktion von *cis-71a* die Boc-Gruppe entfernt und mittels reduktiver Aminierung, analog zu Route I und II, der entsprechende Rest R^2 eingeführt. Die Machbarkeit wurde für $\text{R}^2 = \text{Bn}$ und $\text{R}^2 = \text{Et}$ gezeigt. Nach anschließender Reduktion der Amide **73a,b** mit LiAlH_4 konnten die Diamine **1g,h** in sehr guten Ausbeuten über beide Stufen erhalten werden.



Schema 34. Darstellung verschiedener Pyrrolidindiamine mit $\text{R}^2 \neq \text{Me}$ nach Route III. *Reagenzien und Bedingungen:* a) R^2CHO , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$; b) LiAlH_4 .

Der Vorteil dieser Route besteht darin, dass wenige Nebenprodukte im letzten Schritt abgetrennt werden mussten, was eine signifikante Erhöhung der Ausbeute nicht nur bei sehr polaren und sehr flüchtigen Diaminen zur Folge hatte. Über diese Route wurden insgesamt neun Diamine hergestellt, von denen **1a,c,h,n,x** in der enantioselektiven Henry-Reaktion getestet wurden.

Diese drei Zugänge zu unterschiedlich substituierten Pyrrolidinen **1** ermöglichten eine systematische und umfangreiche Untersuchung der katalytischen Eigenschaften dieser Ligandenklasse in der enantioselektiven Katalyse.

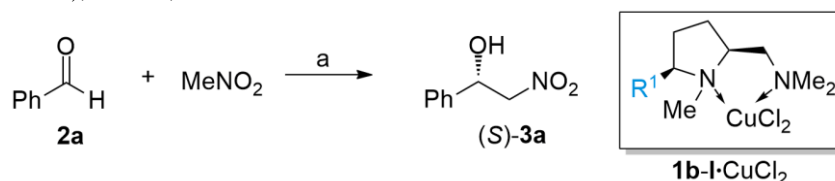
4.2 Optimierung der Parameter für enantioselektive Henry-Reaktionen

4.2.1 Struktur-Selektivitätsuntersuchungen der Pyrrolidindiamine in der enantioselektiven Henry-Reaktion

Mit der Vielzahl an Pyrrolidindiaminen, die zur Verfügung standen, wurde der Einfluss der Ligandstruktur auf die Aktivität und Selektivität in der Henry-Reaktion detailliert getestet. Hierzu wurde ein repräsentatives Spektrum an Alkyl- und Aryl-Resten an R¹, Alkyl- und Benzyl-Reste an R² und Alkyl-Reste an R³ und R⁴ untersucht. Außerdem wurden auch tridentate Diamine und Amide als Liganden herangezogen.

Aufbauend auf vorangegangenen Untersuchungen¹²⁶ wurde die Vorgehensweise für das Ligandenscreening wie folgt festgelegt: Der Komplex **1**·CuCl₂ (4.0 Mol-%) wurde durch Mischen zweier Stammlösungen von CuCl₂ (40 μmol in 300 μL Methanol) und dem entsprechenden Liganden **1a-aa** (44 μmol in 300 μL Methanol) vor der Reaktion hergestellt. Danach wurde MeNO₂ (600 μL) zugegeben und die Mischung nach etwa 2 min im Ultraschallbad mit Benzaldehyd (**2a**, 1.00 mmol) versetzt. Anschließend wurde auf –20 °C temperiert und die Reaktion nach ca. 10 min durch Zugabe einer Stammlösung von NEt₃ (20 μL, 21% v/v in MeOH, 30 μmol) gestartet. Sobald per Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr nachweisbar war, wurde die Reaktion abgebrochen. Dazu wurde die Reaktionsmischung ohne weitere Behandlung säulenchromatographisch über Silica getrennt. Auf eine wässrige Aufarbeitung wurde verzichtet, um eine Weiterreaktion bei höherer Temperatur mit eventuell noch in Spuren vorhandenem Edukt und dem damit verbundenem Verlust von Stereoselektivität zu vermeiden.

Tabelle 7. Ergebnisse der enantioselektiven Henry-Reaktion mit **1**·CuCl₂ unter Variation des Restes R¹ (R², R³, R⁴ = Me). *Reagenzien und Bedingungen:* a) Benzaldehyd (**2a**, 1.0 mmol) **1b-l**·CuCl₂ (4.0 Mol-%), NEt₃ (3.0 Mol-%), –20 °C, MeOH.



Eintrag	1	R ¹	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Konfig. 3a
1	b	H	24	99	71	<i>R</i>
2	c	Me	18	93	23	<i>S</i>
3	d	Bn	24	99	13	<i>S</i>
4	e	<i>i</i> Pr	40	99	84	<i>S</i>
5	f	<i>c</i> Pent	18	95	87	<i>S</i>
6	g	<i>c</i> Hex	18	93	88	<i>S</i>
7	h	Ph	20	95	84	<i>S</i>
8	i	4-MeO-C ₆ H ₄	24	99	83	<i>S</i>
9	j	3,5-(CF ₃)-C ₆ H ₃	24	93	88	<i>S</i>
10	k	3,5-(CH ₃)-C ₆ H ₃	18	92	90	<i>S</i>
11	l	1-Naphthyl	24	72	87	<i>S</i>

Nach diesem Protokoll wurden zunächst elf verschiedene Kupferkomplexe **1b-l**-CuCl₂ mit R² = Me und NR³R⁴ = NMe₂ untersucht, da diese bei der oxidativen Biarylkupplung von Naphthalincarbonsäuren die vielversprechendsten Kandidaten waren.¹²⁷

Bei der Variation von R¹ (Tabelle 7) zeigte sich, dass vor allem dessen sterischer Anspruch für gute Enantioselektivitäten verantwortlich war. Bei genauerer Betrachtung stellte man jedoch fest, dass aromatische Reste im Vergleich zu aliphatischen Resten etwas bessere sterische Differenzierungen hervorriefen (vgl. **1f,g** vs. **1h-l**, Einträge 5, 6 vs. 7–11). Ein interessantes Detail ist hierbei, dass für R¹ = H das enantiokomplementäre Produkt (*R*)-**3a** in guten 71% *ee* gebildet wurde (Eintrag 1). Schon **1c** (R¹ = Me) invertierte diese Selektionsrichtung und lieferte hauptsächlich (*S*)-**3a** in 23% *ee* (Eintrag 2). Erhöhung des sterischen Anspruchs an dieser Stelle führte für R¹ = 3,5-(CH₃)-C₆H₃ zu max. 90% *ee* (**1k**, Eintrag 10).

Für die Variation von NR³R⁴ wurde R¹ = Ph festgelegt, da Liganden mit diesem Substituenten sehr einfach zugänglich und mit hohen Ausbeuten darstellbar waren. Eine Reevaluierung des Substituenten R¹ wurde aus diesem Grund auf einen späteren Zeitpunkt verschoben (s. Tabelle 13)

Vergrößerung des sterischen Anspruchs bei R³ oder R⁴ im Vergleich zu **1h** zeigte schnell, dass dieser Ansatz nicht den gewünschten Erfolg bringen würde: Für NR³R⁴ = N(Me)*t*Bu (**1m**) konnte kein Umsatz festgestellt werden (Tabelle 8, Eintrag 1). Dagegen lieferte **1n** (NR³R⁴ = Pyrrolidinyl, Eintrag 2) eine deutliche Verbesserung der Selektivität (94% für **1n** vs. 84% *ee* für **1h**, Tabelle 7, Eintrag 7). Maximale Verringerung der Raumforderung an dieser Stelle lieferte aber nicht das gewünschte Ergebnis, denn mit **1w** (NR³R⁴ = NH₂) wurden zwar gute Selektivitäten erreicht (93% *ee*, Eintrag 12), aber die Reaktionsgeschwindigkeit brach, eventuell aufgrund von Iminbildung zwischen Ligand und Substrat und damit einhergehender Inhibierung des Katalysators, stark ein.

Als Kompromiss zwischen NMe₂ und NH₂ wurde der Ligand **1a** (NR³R⁴ = NHMe) ausgewählt, welcher schon nahezu perfekte 98% *ee* (Eintrag 3) lieferte. Trotzdem wurde überprüft, ob durch Feinabstimmung des sterischen Anspruchs an dieser Stelle noch weitere Verbesserungen möglich wären. Dies wurde durch Untersuchung von NR³R⁴ = NH*Et*, NH*Pr*, NH*t*Bu (**1o-q**, Einträge 4–6) realisiert. Die eindeutige Tendenz in dieser Serie war jedoch, dass im ersten Fall zwar nicht die Selektivität, aber die Reaktionsgeschwindigkeit herabgesetzt wurde. Größerer Anspruch an dieser Stelle führte zu einem z. T. signifikanten Einbruch in beiden Parametern (NR³R⁴ = NH*Pr*: 85% *ee*, NR³R⁴ = NH*t*Bu: 30% *ee*).

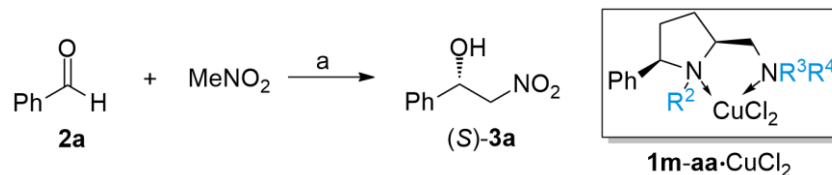
Veränderung der elektronischen Eigenschaften durch Einführen eines Amids (**1s** oder **t**) oder eines Anilins (**1r**) führte dazu, dass die Reaktion nicht katalysiert wurde (Einträge 7–9).

Eine weitere potentielle Koordinationsstelle in Form eines linearen Hydroxyalkyl- (**1u**, Eintrag 10) oder Methoxyalkylrests (**1v**, Eintrag 11) lieferte weitere wertvolle Informationen. Im Vergleich zum Ergebnis von **1o** (NR³R⁴ = NH*Et*, 98% *ee*), ergab **1v** einen ähnlichen Chiralitätstransfer (95% *ee*), **1u** hingegen mit der stärker koordinierenden Hydroxygruppe eine deutlich niedrigere Enantioselektivität (84% *ee*). Mit beiden Prolinaminen verliefen die Reaktionen deutlich langsamer, eine weitere Koordinationsstelle stellte sich demnach als kontraproduktiv heraus.

Als letzte Einflussgröße wurde der Rest R² variiert. Hierzu wurde aus den vorangegangenen Ergebnissen R¹ = Ph und NR³R⁴ = NHMe festgelegt. In der Reihe konnten die gleichen Tendenzen festgestellt werden, die auch für NR³R⁴ gefunden wurden, jedoch in stärkerer Ausprägung. So lieferte R² = H (**1x**, Eintrag 13) eine sehr geringe Umsatzgeschwindigkeit und Selektivität (23% Ausbeute nach 5 Tagen, 77% *ee*). Bei Vergrößerung des sterischen Anspruchs von R² = Et über Bn zu *i*Pr (**1y-aa**, Einträge 14–16) konnte für den ersten Fall lediglich eine langsamere Reaktion, für R² = Bn jedoch schon ein signifikanter Rückgang sowohl von

Reaktivität als auch Selektivität festgestellt werden, bei $R^2 = iPr$ wurde selbst nach langer Zeit kein Produkt gebildet.

Tabelle 8. Struktur-Selektivitätsbeziehung in der enantioselektiven Henry-Reaktion bei Variation von R^2 und NR^3R^4 . *Reagenzien und Bedingungen:* a) Benzaldehyd (**2a**, 1.0 mmol), **1a,m-aa**·CuCl₂ (4.0 Mol-%), NEt₃ (3.0 Mol-%), –20 °C, MeOH.



Eintrag	1	R^2	NR^3R^4	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Konfig. 3a
1	m	Me	N(Me) <i>t</i> Bu	48	0	–	–
2	n	Me	PyrrolidinyI	40	99	94	<i>S</i>
3	a	Me	NHMe	19	99	98	<i>S</i>
4	o	Me	NHEt	48	70	98	<i>S</i>
5	p	Me	NH <i>i</i> Pr	48	50	85	<i>S</i>
6	q	Me	NH <i>n</i> Bu	48	25	30	<i>S</i>
7	r	Me	NHPh	48	0	–	–
8	s	Me	NHAc	24	0	–	–
9	t	Me	NHMs	24	0	–	–
10	u	Me	NH(CH ₂) ₂ OH	40	35	84	<i>S</i>
11	v	Me	NH(CH ₂) ₂ OMe	40	34	95	<i>S</i>
12	w	Me	NH ₂	48	28	93	<i>S</i>
13	x	H	NHMe	113	23	77	<i>S</i>
14	y	Et	NHMe	40	99	98	<i>S</i>
15	z	Bn	NHMe	40	32	90	<i>S</i>
16	aa	<i>i</i> Pr	NHMe	24	0	–	–

Die Struktur-Selektivitätsuntersuchungen führten zu **1a** als Liganden der Wahl, mit dem nun die Reaktionsparameter im Detail abgestimmt wurden.

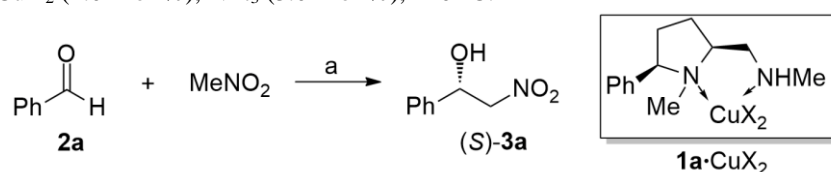
4.2.2 Ausarbeitung der optimalen Bedingungen für aromatische Aldehyde und Reevaluierung des Substituenten R^1

Mit **1a**·CuX₂ als effektivstem Katalysator wurden zunächst die Reaktionsbedingungen bezüglich der Kupferquelle und des Lösungsmittels optimiert (Tabelle 9). Für diese Untersuchungen wurden die oben aufgeführten Bedingungen (4.0 Mol-% **1a**·CuX₂, 3.0 Mol-% NEt₃) beibehalten, da die Reaktionen in einem zeitlich optimalen Rahmen abliefen und mit den vorherigen Ergebnissen vergleichbar sein sollten. Es wurden CuCl₂ (Einträge 1–4), CuBr₂ (Einträge 5–8) und Cu(OAc)₂ (Einträge 9–12) jeweils in MeOH, EtOH, THF und Nitromethan anhand der Henry-Reaktion von Nitromethan mit Benzaldehyd (**2a**) untersucht. Dabei zeigte sich die Kombination aus CuBr₂ und THF (99.0% *ee*, Eintrag 7) allen anderen überlegen. Erwähnenswert ist hierbei die Tatsache, dass die Reaktion mit Cu(OAc)₂ ohne Zugabe von NEt₃ als Base zwar hoch selektiv abläuft (97.8–99.0% *ee*), allerdings nur sehr geringen Umsatz zeigt (7–30% nach 70 h). Fügt man nun zusätzlich NEt₃ als Base zu, steigt die Reaktions-

geschwindigkeit stark an, die Selektivität fällt jedoch auf ca. 91% *ee* in MeOH und THF ab (Einträge 13, 14). Für alle anderen untersuchten Cu-Salze konnte kein Umsatz ohne Base festgestellt werden.

Als nächstes wurden das Verhältnis von THF zu Nitromethan und die Konzentration der Reaktanden untersucht. Wie schon aus dem Kontrollversuch mit purem Nitromethan (98.0% *ee*, Eintrag 8) ersichtlich, wurde bei einer Erhöhung des THF-Anteils (1:3: 98.6% *ee*, Eintrag 16) die Selektivität gegenüber 1:1 (99.0% *ee*, Eintrag 7) oder gar 3:1 (99.1% *ee*, Eintrag 15) besser. Die Halbierung der Konzentration auf 0.42 M (Eintrag 18) oder die Verdopplung auf 1.66 M (Eintrag 17) hatte keinen merklichen Effekt. Die Konzentration für alle weiteren Untersuchungen wurde deshalb aus Vergleichbarkeitsgründen auf 0.83 M und das Verhältnis von THF:MeNO₂ auf 1:1 festgelegt.

Tabelle 9. Screening der Reaktionsbedingungen für die enantioselektive Henry-Reaktion mit **1a**·CuX₂ in verschiedenen Lösungsmitteln. *Reagenzien und Bedingungen:* a) Benzaldehyd (**2a**, 1.0 mmol) **1a**·CuX₂ (4.0 Mol-%), NEt₃ (3.0 Mol-%), -20 °C.



Eintrag	Cu-Quelle	Lösungsmittel	LM:MeNO ₂	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	CuCl ₂	MeOH	1:1	19	99	97.7
2	CuCl ₂	EtOH	1:1	20	99	98.2
3	CuCl ₂	THF	1:1	18	99	98.3
4	CuCl ₂	–	–:2	21	99	98.3
5	CuBr ₂	MeOH	1:1	22	90	98.7
6	CuBr ₂	EtOH	1:1	21	99	98.9
7	CuBr ₂	THF	1:1	18	99	99.0
8	CuBr ₂	–	–:2	22	99	98.0
9 ^a	Cu(OAc) ₂	MeOH	1:1	70	7	98.2
10 ^a	Cu(OAc) ₂	EtOH	1:1	70	12	99.0
11 ^a	Cu(OAc) ₂	THF	1:1	70	30	98.7
12 ^a	Cu(OAc) ₂	–	–:2	70	20	97.8
13	Cu(OAc) ₂	THF	1:1	17	88	90.8
14	Cu(OAc) ₂	MeOH	1:1	15	97	91.2
15	CuBr ₂	THF	3:1	16	99	99.1
16	CuBr ₂	THF	1:3	16	99	98.6
17 ^b	CuBr ₂	THF	1:1	16	99	99.0
18 ^c	CuBr ₂	THF	1:1	16	99	99.1

^a Kein zusätzliches NEt₃ zugegeben.

^b Reaktion bei doppelter Konzentration, c (**2a**) = 1.66 M.

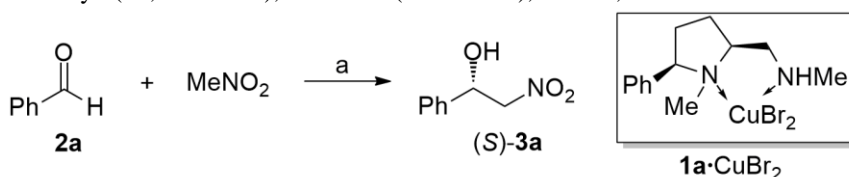
^c Reaktion bei halber Konzentration, c (**2a**) = 0.42 M.

Unter diesen optimierten Bedingungen wurde nun der Einfluss der Base untersucht. Als Vergleich zu NEt₃ wurde DIPEA und Pyridin gewählt, um zum einen die Basenstärke und zum anderen den sterischen Anspruch zu verändern (Tabelle 10). Es konnte jedoch kein Umsatz mit Pyridin festgestellt werden (Eintrag 3) und die Verwendung von DIPEA lieferte das gleiche

Ergebnis wie Triethylamin (99%, 99.0% *ee*, Einträge 1, 2). Daher wurde bei allen weiteren Untersuchungen NEt_3 als Base verwendet.

Bei der Variation der Basenmenge in Relation zum Katalysator konnte festgestellt werden, dass ohne Base in Gegenwart des Katalysators **1a**·CuBr₂ keine Reaktion stattfand (Eintrag 4), und bei einem Verhältnis von Katalysator:Base >1 die Selektivität nahezu gleich blieb, aber überraschenderweise die Reaktionsgeschwindigkeit drastisch absank (Eintrag 6). Im Gegensatz dazu trat ein leichter Verlust in der Selektivität bei einem Verhältnis Katalysator:Base = 4:6 auf (98.9% *ee*, Eintrag 5).

Tabelle 10. Screening der Reaktionsbedingungen für die enantioselektive Henry-Reaktion mit dem Komplex **1a**·CuBr₂ bezüglich Art und Menge verschiedener Basen. *Reagenzien und Bedingungen:* a) Benzaldehyd (**2a**, 1.0 mmol), **1a**·CuBr₂ (4.0 Mol-%), -20 °C, THF.

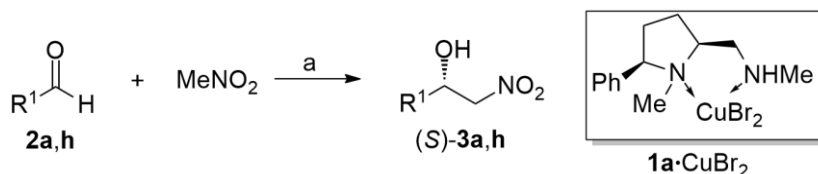


Eintrag	1a ·CuBr ₂ :Base [Mol-%:Mol-%]	Base	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	4.0:3.0	NEt ₃	18	99	99.0
2	4.0:3.0	Et ₃ NiPr ₂	20	99	99.0
3	4.0:3.0	Pyridin	20	Spuren	–
4	4.0:–	–	16	0	–
5	4.0:6.0	NEt ₃	21	99	98.9
6	4.0:1.0	NEt ₃	16	13	99.0

Alle Reaktionen hatten zu diesem Zeitpunkt nach 16 h vollständigen Umsatz gezeigt, deshalb wurde nun die minimale Katalysatorbeladung gesucht, bei der eine Reaktion binnen 24 h unter gleichbleibend hoher Stereokontrolle abgeschlossen wäre, da dieser Zeitrahmen für ein Screening ein Maximum an Informationen pro Zeit gewährleistet. An dieser Stelle wurde als zweites Modellsubstrat 2-Nitrobenzaldehyd (**2h**) gewählt, da dieser eine sehr viel höhere Reaktivität bei der Henry-Reaktion durch seinen elektronenarmen Aromaten und damit einhergehender stärkerer Polarisierung der Carbonylgruppe besitzen sollte. Dies hätte vor allem einen stark beschleunigenden Effekt auf die Hintergrundreaktion, in geringerem Maße auch für die katalysierte Reaktion. Daher sollten an diesem Substrat Verluste im Chiralitätstransfer viel schneller deutlich werden.

Wie oben gezeigt, hatte ein Überschuss an Base negative Auswirkungen auf die Selektivität, weshalb ein festes Katalysator:Base-Verhältnis von 1:0.75 gewählt und die absoluten Mengen von 4:3 Mol-%, 2:1.5 Mol-%, 1:0.75 Mol-% und schlussendlich 0.5:0.375 Mol-% reduziert wurden (Tabelle 11). Hierbei wurde festgestellt, dass eine Katalysatormenge von 2.0 Mol-% für Benzaldehyd (**2a**) (Einträge 1–4) und 2-Nitrobenzaldehyd (**2h**, Einträge 5–8) ausreichend war, um innerhalb 18 h quantitative Ausbeute sowie exzellente Selektivitäten (99.1% bzw. 98.9% *ee*) liefern. Bei Verringerung der Katalysatormenge auf 1.0 Mol-% konnte lediglich eine langsamere Reaktion festgestellt werden, wobei **2h** etwas schneller aber genauso selektiv umgesetzt wurde. Für 0.5 Mol-% Katalysator wurde neben einer langsameren Reaktion auch eine niedrigere Selektivität beobachtet. Dabei fiel der Unterschied bei **2h** wie erwartet wesentlich deutlicher aus als für Benzaldehyd (**2a**, 94.4% vs. 98.5% *ee*, Einträge 4, 8).

Tabelle 11. Bestimmung der minimalen Konzentration von **1a**·CuBr₂ unter optimierten Reaktionsbedingungen. *Reagenzien und Bedingungen:* a) Aldehyd (**2a,h**; 1.0 mmol), **1a**·CuBr₂, NEt₃, -20 °C, THF.

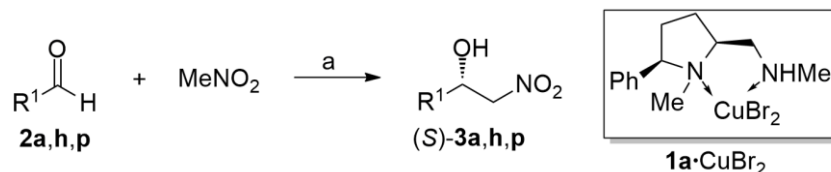


Eintrag	2	R ¹	1a-CuBr ₂ :Base [Mol-%:Mol-%]	Base	Zeit [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	a	Ph	4.0:3.0	NEt ₃	18	99	99.0
2	a	Ph	2.0:1.5	NEt ₃	18	99	99.1
3	a	Ph	1.0:0.75	NEt ₃	17	48	99.2
4	a	Ph	0.5:0.375	NEt ₃	41	7	98.5
5	h	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	4.0:3.0	NEt ₃	17	99	99.0
6	h	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	2.0:1.5	NEt ₃	17	99	98.9
7	h	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	1.0:0.75	NEt ₃	17	64	99.0
8	h	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	0.5:0.375	NEt ₃	42	13	94.4

Mit der gefundenen minimalen Katalysatorbeladung wurde anschließend der Einfluss der Temperatur untersucht. Hierzu wurde neben Benzaldehyd (**2a**) und 2-Nitrobenzaldehyd (**2h**) auch 2-Methoxybenzaldehyd (**2p**) als Sonde verwendet (Tabelle 12). In letzterem Fall sollte der elektronenreiche Aromat dafür sorgen, dass die Carbonylgruppe weniger polarisiert ist und deshalb sowohl die katalysierte als auch die unkatalysierte Reaktion langsamer ablaufen. So würden auch Daten für langsam reagierende Aldehyde verfügbar. Grundsätzlich konnte erwartungsgemäß bei Verringerung der Temperatur auch eine höhere Selektivität beobachtet werden. Für 2-Nitrobenzaldehyd (**2h**) stieg die Selektivität von 98.9% *ee* bei –20 °C auf 99.1% *ee* bei –30 °C (Einträge 4–6). Für Benzaldehyd (**2a**) und 2-Methoxybenzaldehyd (**2p**) fiel der Effekt noch deutlicher aus (**2a**: 99.1% *ee* → 99.5% *ee*; Einträge 1–3 bzw. **2p**: 99.2% *ee* → 99.5% *ee*; Einträge 7–9). Allerdings birgt die Durchführung der Reaktionen bei –30 °C einige praktische Probleme. 2-Methoxybenzaldehyd (**2p**) lieferte bei dieser Temperatur zwar eine hervorragende Selektivität, jedoch nach 67 Stunden nur einen Umsatz von 55%, was einer Halbwertszeit von ca. 2.5 Tagen entspricht. Eine nahezu vollständige Reaktion würde somit etwa 2 Wochen dauern. Bei **2h** und **2a** wurde diese drastische Verlangsamung zwar nicht beobachtet, aber eine Reaktionszeit von fast 3 Tagen war für die effiziente Durchführung eines Screenings zu lang. Mit einer Reaktionstemperatur von –25 °C wurde ein Kompromiss gewählt, der alle Reaktionen in einer überschaubaren Zeit ablaufen ließ, aber auch noch sehr gute Selektivitäten erlaubte.

Nach finaler Optimierung der Reaktionsparameter wurde abschließend der 5-*cis*-Substituent R¹ erneut variiert. Es sollte nun untersucht werden, ob mit NR³R⁴ = NHMe und verändertem R¹ – aufbauend auf die Reaktionen mit NR³R⁴ = NMe₂ (s. Tabelle 7) – bessere Ergebnisse mit aliphatischen Resten R¹ zu erreichen wären. Dazu wurde der sterische Anspruch von R¹ = H über Me, *i*Pr, *c*Pent auf *c*Hex (**1ab-af**) vergrößert. Da R¹ = 2,5-Dimethylphenyl im Fall von NR³R⁴ = NMe₂ (s. Tabelle 7, Eintrag 10) die beste Selektivität lieferte, wurde auch der Ligand **1ag** (NR³R⁴ = NHMe) getestet.

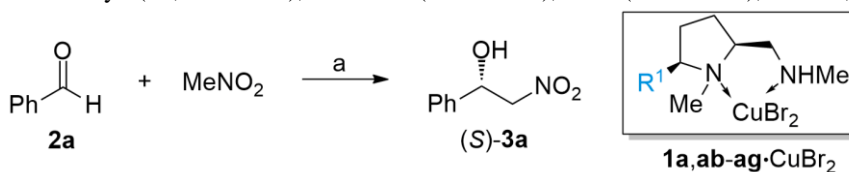
Tabelle 12. Einfluss der Temperatur auf die Reaktionsgeschwindigkeit der Henry-Reaktion unter optimierten Bedingungen. *Reagenzien und Bedingungen:* a) Aldehyd (**2a,h,p**; 1.0 mmol), **1a**·CuBr₂ (2.0 Mol-%), Base (1.5 Mol-%), THF.



Eintrag	2	R ¹	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	a	Ph	−20	18	99	99.1
2	a	Ph	−25	24	92	99.3
3	a	Ph	−30	66	99	99.5
4	h	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	−20	17	99	98.9
5	h	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	−25	20	97	99.0
6	h	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	−30	66	99	99.1
7	p	2-MeO-C ₆ H ₄	−20	40	99	99.2
8	p	2-MeO-C ₆ H ₄	−25	42	97	99.5
9	p	2-MeO-C ₆ H ₄	−30	67	55	99.5

Es zeigte sich, dass schon der unsubstituierte Prolinligand **1ab** 25.2% *ee* erzeugen konnte (Tabelle 13, Eintrag 1). Eine Konfigurationsumkehr, wie bei **1b** (s. Tabelle 7, Eintrag 1) wurde hier nicht gefunden. Sobald an Position 5 im Pyrrolidinring des Liganden ein *cis*-ständiger Substituent vorhanden war, wurden mit den Katalysatoren hervorragende Selektivitäten erhalten. Selbst mit **1ac** (R¹ = Me) wurden schon sehr gute 96.0% *ee* gefunden (Eintrag 2). Mit steigendem sterischen Anspruch wurde auch die Selektivität größer, reichte aber nicht an die des zuvor verwendeten Liganden **1a** (R¹ = Ph) heran.

Tabelle 13. Untersuchung der CuBr₂-Komplexe verschiedener Liganden mit variablem R¹ (NR³R⁴ = NHMe und R² = Me) als Katalysatoren in der enantioselektiven Henry-Reaktion. *Reagenzien und Bedingungen:* a) Benzaldehyd (**2a**, 1.0 mmol), **1a**·CuBr₂ (2.0 Mol-%), Base (1.5 Mol-%), −25 °C, THF.

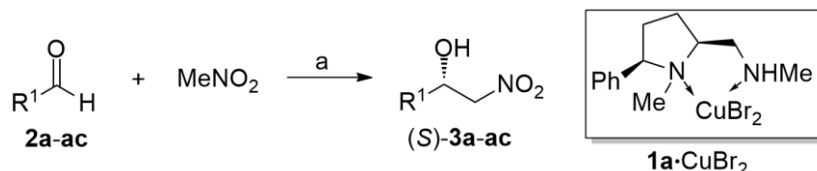


Eintrag	1	R ¹	Zeit [h]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	ab	H	18	95	25.2
2	ac	Me	18	95	96.0
3	ad	<i>i</i> Pr	18	99	96.9
4	ae	<i>c</i> Pent	19	99	97.0
5	af	<i>c</i> Hex	18	97	97.7
6	a	Ph	24	92	99.3
7	ag	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	41	99	98.2

4.2.3 Ausloten der Substratbreite für aromatische und allylische Aldehyde

An dieser Stelle waren alle relevanten Parameter für die Henry-Reaktion optimiert und es wurde nun auf die Anwendungsbreite eingegangen (Tabelle 14). Es wurden 21 aromatische Aldehyde **2a-u** mit Nitromethan umgesetzt. Die Produkte (*S*)-**3a-u** wurden mit exzellenten Ausbeuten von mehr als 92% und Enantioselektivitäten ausschließlich über 99.0% *ee* erhalten.

Tabelle 14. Ergebnisse des Substratscreenings unter optimierten Bedingungen. *Reagenzien und Bedingungen:* a) R¹CHO (1.0 mmol), **1a**·CuBr₂ (2.0 Mol-%), Base (1.5 Mol-%), -25 °C, THF.



Eintrag	2	R ¹	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Konfig.
1 ^a	a	Ph	24	92	99.3	(<i>S</i>)
2	b	2-Me-C ₆ H ₄	18	99	99.2	(<i>S</i>)
3	c	3-Me-C ₆ H ₄	20	99	99.5	(<i>S</i>)
4	d	4-Me-C ₆ H ₄	22	93	99.4	(<i>S</i>)
5	e	4-Ph-C ₆ H ₄	38	99	99.6	(<i>S</i>)
6	f	1-Naphthyl	65	99	99.4	(<i>S</i>)
7	g	2-Naphthyl	42	99	99.0	(<i>S</i>)
8 ^a	h	2-O ₂ N-C ₆ H ₄	20	97	99.0	(<i>S</i>)
9	i	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	22	95	99.4	(<i>S</i>)
10	j	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	21	94	99.4	(<i>S</i>)
11	k	2-Cl-C ₆ H ₄	18	99	99.6	(<i>S</i>)
12	l	3-Cl-C ₆ H ₄	19	96	99.5	(<i>S</i>)
13	m	4-Cl-C ₆ H ₄	42	95	99.5	(<i>S</i>)
14	n	4-F-C ₆ H ₄	20	99	99.6	(<i>S</i>)
15	o	4-CN-C ₆ H ₄	21	94	99.6	(<i>S</i>)
16	p	2-MeO-C ₆ H ₄	42	97	99.5	(<i>S</i>)
17	q	3-MeO-C ₆ H ₄	48	99	99.3	(<i>S</i>)
18	r	4-MeO-C ₆ H ₄	67	99	99.2	(<i>S</i>)
19	s	2,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	48	98	99.3	(<i>S</i>)
20	t	2,5-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	39	99	99.6	(<i>S</i>)
21	u	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	40	93	99.1	(<i>S</i>)
22	v	2-Furyl	40	91	99.6	(<i>R</i>)
23	w	5-Me-2-Furyl	112	96	99.5	(<i>R</i>)
24	x	3-Furyl	72	99	99.4	(<i>S</i>)
25	y	2-Thiophenyl	86	95	99.2	(<i>R</i>)
26	z	<i>N</i> -Boc-2-Pyrryl	21	99	99.5	(<i>R</i>)
27	aa	<i>N</i> -Boc-3-Indolyl	160	90	99.4	(<i>S</i>)
28	ab	(<i>E</i>)-Cinnamyl	120	90	99.3	(<i>S</i>)
29	ac	(<i>E</i>)-1-Penten-1-yl	90	97	98.7	(<i>S</i>)

^a Auch mit 10 mmol Aldehyd durchgeführt, wobei 1.0 Mol-% Katalysator verwendet wurden. Die Ausbeuten und Enantioselektivitäten entsprachen denen der Testreaktionen.

Für die Enantioselektivität konnten keine negativen Effekte aufgrund des Substitutionsmusters oder der elektronischen Einflüsse am aromatischen Ring festgestellt werden. Lediglich die Reaktionszeit war bei elektronenarmen Aromaten kürzer als bei elektronenreichen. Als Beispiele für heteroaromatische Aldehyde wurden insgesamt sechs verschiedene *N*-, *O*-, und *S*-Heterocyclen **2v-aa** gewählt (Einträge 22–27). Bis auf die sehr unterschiedlich langen Reaktionszeiten zwischen 21 und 160 Stunden konnte keine große Varianz bezüglich Ausbeute (90–99%) oder Enantioselektivität (99.2–99.6% *ee*) festgestellt werden. Die Differenzen in der Reaktivität konnten auch keiner eindeutigen Ursache, z. B. der Elektronendichte an der Carbonylgruppe oder sterischen Gründen, zugeordnet werden.

Mit Zimtaldehyd (**2ab**) und 2-Hexenal (**2ac**) wurden auch zwei α,β -ungesättigte Aldehyde eingesetzt (Einträge 28, 29). Zimtaldehyd (**2ab**) besitzt ein vollständig über den aromatischen Ring bis zur Aldehydgruppe delokalisiertes System und lieferte 90% Ausbeute bei 99.3% *ee* (Reaktionszeit: 120 h). 2-Hexenal (**2ac**) dagegen trägt am Olefin einen einfachen Alkylrest und verhielt sich deshalb in der Henry-Reaktion ähnlich wie aliphatische Aldehyde (98.7% *ee*, vgl. Tabelle 15), lieferte aber auch unter den Bedingungen für aromatische Aldehyde mit 97% Ausbeute und einer Reaktionszeit von 90 h ein sehr gutes Ergebnis. Bei beiden Vertretern **2ab** und **2ac** wurde eine mögliche 1,4-Addition nicht beobachtet.

Um die Leistungsfähigkeit des Katalysators weiter zu testen, wurde mit 3-Pyridincarbaldehyd (**2ad**) ein herausforderndes Substrat gewählt. Bei diesem können mehrere Effekte auftreten, die sowohl die Reaktionsgeschwindigkeit als auch die Selektivität beeinflussen. Zunächst ist das Molekül selbst eine Base und kann die unkatalysierte, unselektive Hintergrundreaktion auslösen, was den beobachteten Enantiomerenüberschuss verringern würde. Zwar zeigte sich beim vorangegangenen Basenscreening (s. Tabelle 10), dass die Basenstärke von Pyridin nicht ausreicht, um eine nennenswerte Reaktionsrate zu erzeugen, jedoch wurde Pyridin in diesem Versuch mit 3.0 Mol-% substöchiometrisch zugegeben. Bei einem Äquivalent Base muss also dennoch mit einer unselektiven Hintergrundreaktion gerechnet werden.

Die katalysierte Reaktion sollte zwar relativ schnell ablaufen, da mit einem Pyridylrest ein elektronenarmer Aromat an der Carbonylgruppe sitzt (vgl. Nitrobenzaldehyde **2h-j**), andererseits stellt der Pyridin-Stickstoff durch das sp^2 -Orbital auch einen guten Liganden für Cu-Komplexe dar (A, Abbildung 10). Dieser liegt relativ zum Katalysator im großen Überschuss vor und tritt in Konkurrenz mit der für die Reaktion notwendigen Koordination der Carbonylgruppe an den Katalysator (B). Durch die Koordination des Pyridin-Stickstoffs am Komplex **1a**·CuBr₂ würde sich die Konzentration an effektiv vorhandenem Katalysator verringern.

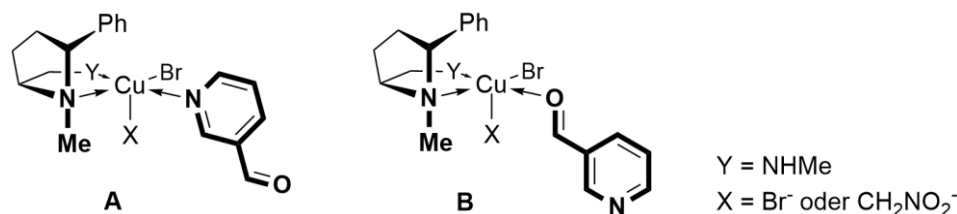


Abbildung 10. Mögliche Anlagerungen von Nicotinaldehyd (**2ad**) an den Komplex **1a**·CuBr₂. **A:** Deaktivierung des Katalysators durch das Substrat; **B:** Aktivierung des Substrats durch den Katalysator.

Dies scheint im vorliegenden Fall auch die dominierende Eigenschaft zu sein, da das Produkt **3ad** unter den Bedingungen für aromatische Aldehyde nach 10 Tagen nur in 43% Ausbeute isoliert werden konnte, das mit 82% *ee* auch noch zu einem signifikanten Anteil aus der unkatalysierten Hintergrundreaktion stammen dürfte. Allerdings zeigte dieses Ergebnis auch, dass nur ein Teil des Komplexes **1a**·CuBr₂ durch die Pyridingruppe deaktiviert wurde. Durch

Erhöhung der Katalysatormenge auf 15 Mol-% konnte das Produkt nach fünf Tagen in 81% Ausbeute und guten 90% *ee* erhalten werden.

4.2.4 Optimierung der Bedingungen für aliphatische Aldehyde

Die oben genannten optimalen Bedingungen für aromatische Aldehyde ließen sich nicht einfach auf aliphatische Aldehyde übertragen. Die Reaktion von Nonanal (**2ad**) als Testsubstrat lieferte ernüchternde 53% Ausbeute bei 94.5% *ee* (Tabelle 15, Eintrag 1). Als ein Nebenprodukt konnte das Nitroolefin 1-Nitrodecen isoliert werden, welches aus dem Additionsprodukt durch Eliminierung von Wasser gebildet wird. Diese nicht unerhebliche Nebenreaktion erforderte eine Verkürzung der Reaktionszeit, um eine Weiterreaktion des entstandenen Nitroalkohols zu verhindern. In einer ersten Versuchsreihe wurde zunächst die Katalysatormenge auf 4.0 Mol-% bzw. 8.0 Mol-% gesteigert (Einträge 2, 3). Die Ausbeute stieg so auf bis zu 90% und die Selektivität auf 97.0% *ee*. Eine weitere Verbesserung der Selektivität konnte durch den Wechsel auf CuCl₂ als Kupferquelle und die Steigerung der Temperatur auf –20 °C erreicht werden (97% Ausbeute, 98.6% *ee*, Eintrag 5). Mit CuCl₂ trat auch die Dehydratisierung zum Nitroolefin deutlich weniger auf. Bei niedrigerer Temperatur (–25 °C, 87% Ausbeute, 98.2% *ee*, Eintrag 4) oder bei weiterer Erhöhung der Temperatur auf –10 °C brach der *ee* mit dem Testsubstrat **2ad** leicht ein (77% Ausbeute, 97.1% *ee*, Eintrag 6).

Tabelle 15. Optimierung der Reaktionsparameter für aliphatische Aldehyde am Beispiel von *n*-Nonanal (**2ad**).
Reagenzien und Bedingungen: a) Nonanal (**2ad**, 1.0 mmol), **1a**·CuX₂ (2.0–8.0 Mol-%), NEt₃ (1.5–6.0 Mol-%), –10 bis –25 °C, THF.

$$n\text{Oct}-\text{CHO} + \text{MeNO}_2 \xrightarrow{\text{a}} n\text{Oct}-\text{CH(OH)}-\text{CH}_2\text{NO}_2$$

2ad **(S)-3ad**

1a·CuX₂

Eintrag	Cu-Quelle	Mol-%	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	CuBr ₂	2	–25	40	53	94.5
2	CuBr ₂	4	–25	60	75	96.2
3	CuBr ₂	8	–25	24	90	97.0
4	CuCl ₂	8	–25	21	87	98.2
5	CuCl ₂	8	–20	60	97	98.6
6	CuCl ₂	8	–10	16	77	97.1

4.2.5 Ausloten der Substratbreite für aliphatische Aldehyde

Unter den optimierten Bedingungen wurden sieben in α -Position verzweigte und unverzweigte Aldehyde **2ae-ak** mit Nitromethan umgesetzt (Tabelle 16). Unter den unverzweigten Aldehyden lieferten *n*-Pentanal (**2ae**) und *n*-Nonanal (**2af**) nahezu identische Ausbeuten und Selektivitäten (95%, 98.5% *ee* vs. 97%, 98.6% *ee*, Einträge 1, 2), wobei die Reaktionszeit bei Letzterem mit 60 Stunden länger war als bei **2ae** (40 Stunden). Hydrozimtaldehyd (**2ag**) stellte eine Ausnahme in dieser Reihe dar, da er mit 99.5% *ee* und 95% Ausbeute innerhalb 40 Stunden

ein weitaus besseres Ergebnis als die beiden anderen unverzweigten Aldehyde ergab (Eintrag 3). Bei den α -verzweigten Aldehyden stieg die Stereoinduktion in der Reihe Cyclopentancarbaldehyd (**2ai**) (98.9% *ee*) < Isobutyraldehyd (**2ah**) (99.1% *ee*) < Cyclohexancarbaldehyd (**2aj**) (99.4% *ee*) an (Einträge 4–6). Dies kann durch den steigenden sterischen Anspruch der Verzweigungen erklärt werden. Beim Cyclopentancarbaldehyd (**2ai**) ist der Öffnungswinkel der Kohlenstoffatome am 5-Ring kleiner als beim *i*Pr-Rest des Isobutyraldehyds (**2ah**). Auch werden in einem 5-Ring keine eindeutigen axialen Positionen, die eine große Raumforderung benötigen, ausgebildet. Beim Isobutyraldehyd (**2ah**) sorgt die sterische Abstoßung der Methylgruppen für einen größeren Öffnungswinkel der *i*Pr-Gruppe und somit zu einem größeren sterischen Anspruch. Im Cyclohexancarbaldehyd (**2aj**) ist nicht nur ist der Öffnungswinkel vergleichbar mit dem des Isobutyraldehyds, es treten bei dem 6-gliedrigen Ring auch eindeutige axiale Protonen auf, die eine sehr große sterische Abstoßung verursachen. Der Fall des *tert.*-Butylcarbaldehyds (**2ak**) zeigt, dass diese Reihe nicht unbegrenzt fortgesetzt werden kann. Hier lieferte der Katalysator aber noch respektable 98.6% *ee* bei vollständigem Umsatz (Eintrag 7).

Tabelle 16. Umsetzungen aliphatischer Aldehyde mit Nitromethan unter Katalyse von **1a**·CuCl₂. *Reagenzien und Bedingungen:* a) R¹CHO (1.0 mmol), **1a**·CuCl₂ (8.0 Mol-%), NEt₃ (6.0 Mol-%), –20 °C, THF.

Eintrag	1	R ¹	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]	Konfig.
1	ae	<i>n</i> Bu	40	95	98.5	(<i>S</i>)
2	af	<i>n</i> Oct	60	97	98.6	(<i>S</i>)
3	ag	PhCH ₂ CH ₂	40	95	99.5	(<i>S</i>)
4	ah	<i>i</i> Pr	44	96	99.1	(<i>S</i>)
5	ai	<i>c</i> Pent	44	99	98.9	(<i>S</i>)
6	aj	<i>c</i> Hex	44	99	99.4	(<i>S</i>)
7	ak	<i>t</i> Bu	44	99	98.6	(<i>S</i>)

4.2.6 Enantio- und diastereoselektive Henry-Reaktionen

In Vorversuchen wurde festgestellt, dass die Reaktionen mit Nitroethan (**4a**) oder Nitropropan (**4b**) erheblich langsamer ablaufen als mit Nitromethan. Als Anpassung auf diesen Umstand wurden die Bedingungen für aromatische und aliphatische Aldehyde kombiniert: **1a**·CuBr₂ (8.0 Mol-%), NEt₃ (6.0 Mol-%), –20 °C. So wurde zunächst Benzaldehyd (**2a**) mit verschiedenen Nitroalkanen umgesetzt (Tabelle 17). Für Nitroethan (**4a**) lieferte die Reaktion ein Diastereomerenverhältnis von 60:40 (*syn:anti*, Eintrag 1). Bei **4b** und dem sterisch noch anspruchsvolleren 2-OTBS-Nitroethan (**4c**) wurden jeweils *syn:anti*-Verhältnisse von 78:22 gefunden (Einträge 2, 3). Die Enantiomerenüberschüsse der Hauptprodukte (*syn*-**3ak-am**) waren jeweils exzellent ($\geq 98\%$ *ee*) und die der Nebenprodukte (*anti*-**3ak-am**) mit 82–93% *ee* akzeptabel. Da eine Vergrößerung des sterischen Anspruchs des Nitroalkans über **4b** hinaus keinen Effekt mehr zu haben schien, wurde die Aldehydkomponente maximal vergrößert. Bei

der Reaktion von **2aj** mit **4b** wurde ein Diastereomerenverhältnis von 84:16 erzielt, mit einem *ee* von 99% sowohl im *syn*- als auch im *anti*-Produkt **3an** (Eintrag 4).

Tabelle 17. Umsetzungen der Aldehyde mit Nitroalkanen unter Katalyse von **1a**·CuBr₂. *Reagenzien und Bedingungen:* a) R¹CHO (1.0 mmol), R²CH₂NO₂ (8.0 mmol), **1a**·CuBr₂ (8.0 Mol-%), NEt₃ (6.0 Mol-%), -20 °C, THF.

Eintrag	R ¹	R ²	Zeit [d]	Ausbeute [%]	3	<i>syn:anti</i>	<i>ee_{syn}</i> [%]	<i>ee_{anti}</i> [%]
1	Ph	Me	4	99	ak	60:40	99	93
2	Ph	Et	4	99	al	78:22	98	82
3	Ph	CH ₂ OTBS	7	98	am	78:22	99	93
4	<i>c</i> Hex	Et	7	84	an	84:16	99	99

Mit diesen Ergebnissen stellte der hier vorgestellte Kupferkomplex **1a**·CuX₂ den leistungsfähigsten bisher bekannten Katalysator für die enantioselektive Henry-Reaktion dar. Neben der vorhersagbaren Produktkonfiguration zeichnete dieses Katalysatorsystem vor allem die neuartige Struktur des Liganden, die einfache Durchführung der Reaktionen und die überzeugenden Enantioselektivitäten aus.

4.3 Enantioselektive Reduktionen von Ketonen mit 2,5-*cis*-disubstituierten Pyrrolidinen

Auf Basis der 2,5-disubstituierten Pyrrolidine sind auch Katalysatoren vorstellbar, bei denen nicht die sterische Abschirmung, sondern eine kovalente Verknüpfung des Substituenten an Position 5 mit dem Zentralatom auftritt. Deshalb sollten die neuartigen CBS-Katalysatoren des Typs **7** und **8** synthetisiert und getestet werden (Abbildung 11). Strukturelle Besonderheit ist dabei die Verknüpfung des Boronsäure-Rests mit dem Pyrrolidinring. Damit wird eine sehr rigide Struktur erzeugt, die nur wenige Freiheitsgrade zulässt. Anders als beim CBS-Katalysator **9a** kann in **7** und **8** das Keton nicht von der falschen Seite an den Katalysator koordinieren, was durch die räumliche Trennung von Substrat und Reduktionsmittel eine inaktive Spezies generieren würde. Ein weiterer wichtiger Grund für die Aktivität der Katalysatoren **7** und **8** sollte auch die Verstärkung der Lewis-Acidität bzw. Lewis-Basizität im Vergleich zum CBS-Katalysator (**9a**) sein. Die tricyclische Struktur sollte sowohl das Stickstoff- als auch das Boratom in eine tetraedrische Geometrie zwingen, was die Hyperkonjugation zwischen *N*-p-Orbital und dem unbesetzten *B*-p-Orbital in dieser Molekülgeometrie stark einschränken sollte. Durch diese schwächere Rückbindung sollte einerseits das Reduktionsmittel stärker an das Stickstoffatom fixiert werden, andererseits sollte der verstärkte Lewis-saure Charakter des Boratoms zu einer besseren Aktivierung der Carbonylgruppe des Substrats führen. Die Kombination all dieser Effekte sollte eine erhöhte Reaktivität der Katalysatoren **7** und **8** im Vergleich zu **9a** bewirken.

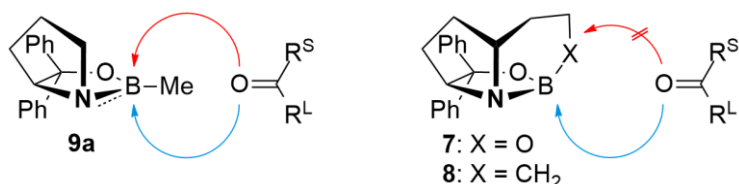


Abbildung 11. Vergleich der Strukturen und Koordination von Substraten an den CBS-Katalysator **9a** und den tricyclischen Oxazaborolidinen **7** und **8**.

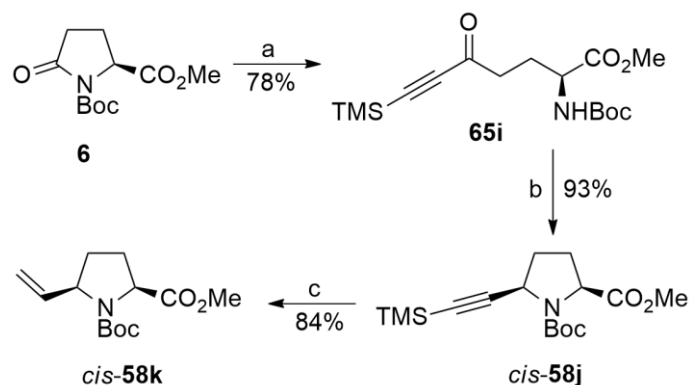
Um den Einfluss der Oxidationsstufe und der damit verbundenen Lewis-Acidität des Bor-Zentrums zu untersuchen, wurden ein Katalysator mit einer Borsäure- (**7**) und einer mit Borsäureeinheit (**8**), dargestellt.

4.3.1 Synthese der Katalysatoren

4.3.1.1 Synthese des Borsäureesters **7**

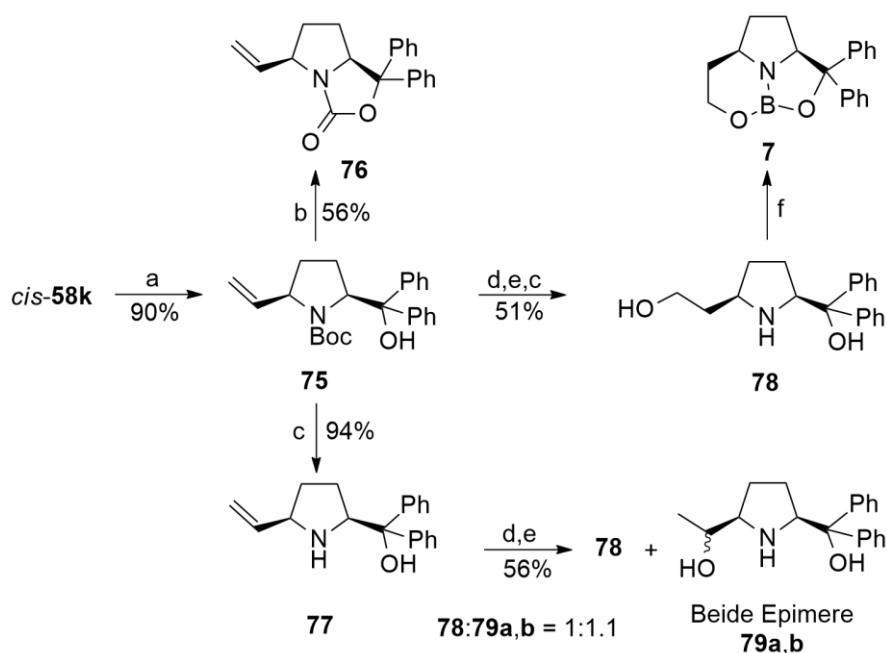
Ausgehend von *N*-Boc-Methylpyroglutamat (**6**) wurde das vinylsubstituierte Pyrrolidin *cis*-**58k** nach Lit.¹⁰⁶ über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 61% dargestellt (Schema 35). Dazu wurde zunächst das Imid **6** mit TMS-AcetylenylMgCl in einer Grignard-Reaktion umgesetzt, welche nach saurer Aufarbeitung das Produkt **65i** in 78% Ausbeute lieferte. Hierbei diente die Boc-Gruppe sowohl als Schutzgruppe als auch als Aktivator für die Lactamgruppe. Weiterhin chelatisiert die Boc-Gruppe das Magnesiumion und verhindert somit, dass sich der

Pyrrolidinring öffnet. So wird ein erneuter Angriff des Grignardreagenzes auf die Imid-Gruppe verhindert. Erst die saure Aufarbeitung zerstört den Komplex **69** (Abbildung 9, Seite 34) und das Keton **65i** wird gebildet. Die anschließende *cis*-selektive reduktive Cyclisierung mit TFA und NaBH(OAc)₃ lieferte das Pyrrolidin *cis*-**58j** in sehr guter Ausbeute (93%). Im nächsten Schritt wurde die TMS-Gruppe mit TBAF entfernt und nach Filtrieren über Silica mit Lindlar-Katalysator (Pd/BaSO₄, Chinolin) unter Wasserstoffatmosphäre zum Alken *cis*-**58k** hydriert. Dieses wurde in 84% als einzelnes Diastereomer erhalten.



Schema 35. Synthese des Vinylpyrrolidins *cis*-**58k** nach Lit.¹⁰⁶ *Reagenzien und Bedingungen:* a) i) TMSCCMgCl; ii) H⁺, MeOH; b) NaBH(OAc)₃, TFA, EtOAc; c) i) TBAF, THF; ii) Pd/BaSO₄, Chinolin, H₂.

Anschließende doppelte Grignard-Addition mit PhMgBr erzeugte aus dem Ester *cis*-**58k** das Diphenylmethanol **75** in 90% Ausbeute (Schema 36). Die Umsetzung mit TFA führte – im Gegensatz zur Synthese der Liganden **1** – nicht zur Entfernung der Boc-Gruppe, sondern zu einem intramolekularen Ringschluss zum 1,3-Oxazolidin-2-on **76**. Aus diesem Grund wurde auf eine Verseifung mit methanolischer KOH ausgewichen, welche das Amin **77** in nahezu quantitativer Ausbeute lieferte.

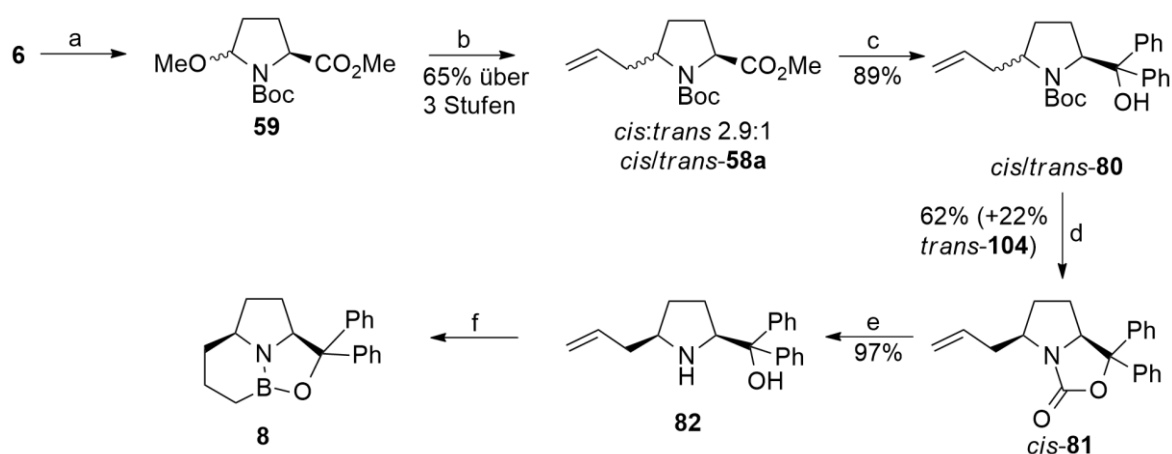


Schema 36. Synthese des Katalysators **7**. *Reagenzien und Bedingungen:* a) PhMgBr; b) TFA, CH₂Cl₂; c) KOH, MeOH, Δ; d) BH₃·SMe₂, Toluol; e) NaOH, H₂O₂, MeOH; f) BH₃·SMe₂, Toluol, 50 °C.

Die Hydroborierung der Doppelbindung des freien Aminoalkohols **77** führte allerdings, nach oxidativer Aufarbeitung, zu einem Gemisch aus terminalem Alkohol **78** und den beiden epimeren sekundären Alkoholen **79a,b**. Eines der Epimere konnte nicht vom gewünschten terminalen Alkohol **78** abgetrennt werden. Aufgrund dieser Problematik wurde eine andere Strategie gewählt. Für die fehlende Regioselektivität scheint die Bildung eines Boran-Amin-Addukts mit dem Pyrrolidin-Stickstoff verantwortlich zu sein. Aus diesem Grund wurde die Hydroborierung/Oxidation am *N*-Boc-geschützten Alken **75** durchgeführt. Anschließende Entschützung mit KOH in MeOH lieferte den gewünschten Aminodiol **78** in 51% über drei Stufen. Dieser wurde mit 1.2 Äquiv. $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ für 1 h bei 50 °C zum aktiven Katalysator **7** umgesetzt.

4.3.1.2 Synthese des Boronsäureesters **8**

Einen Unterschied zwischen CBS-Katalysator **9a** und Oxazaborolidin **7** stellt die Oxidationsstufe am Borzentrum dar. Um diese Einflussgröße zu bestimmen wurde Katalysator **8** dargestellt. Hierzu wurde zunächst nach Lit.¹¹² Methylpyroglutamat **6** mit Superhydrid® zum Lactol reduziert, welches ohne Aufarbeitung mit TsOH in Methanol ins *N,O*-Methylacetal **59** überführt wurde (Schema 37). Dieses wurde in einer Sakurai-Reaktion mit Allyl-TMS unter Katalyse von $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ allyliert. Das Produkt **58a** wurde als untrennbares *cis/trans*-Gemisch (2.9:1) erhalten, welches einer Grignardaddition mit PhMgBr in die Esterfunktion unterzogen wurde, was eine Mischung der Alkohole *cis/trans*-**80** lieferte (89%, 2.9:1). Die Trennung der Diastereomere war erst möglich, indem (analog zu Schema 35) mit TFA die 1,3-Oxazolin-2-one *cis/trans*-**81** gebildet wurden (84% Gesamtausbeute, 62% *cis*-**81**, 22% *trans*-**81**). Das Carbamat *cis*-**81** wurde anschließend weiter mit KOH in Methanol zum Aminoalkohol **82** entschützt (97% Ausbeute). Der gewünschte Katalysator wurde durch Umsetzen von Aminoalkohol **82** mit 5 Äquiv. $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ bei 90 °C und anschließendem Erhitzen des Rohprodukts auf >200 °C im Hochvakuum dargestellt.



Schema 37. Darstellung des Katalysators **8**. Die ersten drei Stufen wurden nach Lit.¹¹² durchgeführt. *Reagenzien und Bedingungen:* a) i) LiBHET_3 , THF; ii) TsOH, MeOH; b) AllylTMS, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, Et_2O ; c) PhMgBr , THF; d) TFA, CH_2Cl_2 ; e) KOH, MeOH, Δ ; f) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, Toluol, dann 200 °C, Vakuum.

4.3.2 Struktur-Selektivitätsuntersuchungen in der enantioselektiven Reduktion von Ketonen

Beide Katalysatoren **7** und **8** wurden zunächst in der Reduktion von Acetophenon **10a** als Substrat mit einer Katalysatorbeladung von 5 Mol-% bei 20 °C getestet (Tabelle 18). Dazu wurde der jeweilige Katalysator **7** oder **8** (25 µmol) in Toluol (1.0 mL) präpariert. Nach Zugabe von $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ -Lösung (250 µL, 500 µmol, 2 M in Toluol) wurde nach 15 min Rühren eine Lösung von **10a** (60.1 mg, 500 µmol) in Toluol (1.0 mL) über einen Zeitraum von einer Stunde mit einer Spritzenpumpe zugetropft. Die Reaktion wurde jeweils 15 min nach der Zugabe des Substrats mit methanolischer H_2SO_4 -Lösung (1.1 M, 500 µL) abgebrochen und das Produkt (*R*)-**11a** nach weiteren 15 min direkt durch Säulenchromatographie aufgereinigt.

Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Selektivität der beiden Katalysatoren: während **7** gute 97% *ee* lieferte, ergab **8** nur 89% *ee*, beide bei jeweils vollständigem Umsatz (Tabelle 18, Einträge 4, 11). Aufgrund des besseren Ergebnisses wurden mit dem Oxazaborolidin **7** weitere Parameter optimiert. Zuerst wurde die Katalysatorbeladung in Abhängigkeit von der Zugabegeschwindigkeit des Substrats untersucht. Mit 5 Mol-% Katalysator konnte bei Zugabe des Edukts **10a** in einer Portion nach 15 min Reaktionszeit das Produkt in 93% Ausbeute und 91% *ee* isoliert werden (Eintrag 1). Kontinuierliche Zugabe über 30 min verbesserte die Selektivität auf 97% *ee* bei 80% Ausbeute. Bei einer Verlangsamung der Zugabe von **10a** (60 min) konnte das Produkt in einer Ausbeute von 95% und 97% *ee* isoliert werden. Eine weitere Verlängerung der Zugabezeit auf 90 min brachte keine weitere Verbesserung (97% *ee*, 95% Ausbeute, Einträge 3–5).

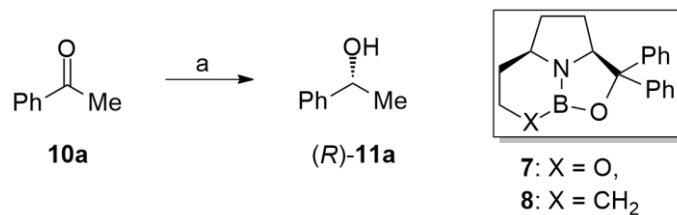
Eine gleichzeitige Verdopplung der Katalysatormenge (10 Mol-%) und der Zugabegeschwindigkeit (30 min) brachte ebenfalls keine Veränderung des Ergebnisses (97% *ee*, 89% Ausbeute, Eintrag 7). Eine Halbierung der Katalysatorbeladung auf 2.5 Mol-% und zusätzlicher Erhöhung der Zugabezeit auf 2 Stunden lieferte 98% *ee* und 98% Ausbeute (Eintrag 6). Als Kompromiss zwischen Selektivität und Geschwindigkeit wurden 5 Mol-% Katalysator und die Zugabezeit von 60 min beibehalten.

In der Literatur wird ein starker Zusammenhang zwischen Reaktionsrate, Enantioselektivität und Temperatur in der CBS-Katalyse beschrieben, der auch im vorliegenden Fall gefunden wurde. Bei einer Temperatur von 10 °C fand nur eine sehr langsame Reaktion statt und auch die Selektivität wurde negativ beeinflusst (92% *ee*, 15% Ausbeute, Eintrag 10). Eine Erhöhung der Temperatur auf 40 °C hingegen hatte auch einen, wenn auch schwachen negativen Einfluss auf den Enantiomerenüberschuss (96% *ee*, 94% Ausbeute, Eintrag 9).

Als weiterer wichtiger Faktor wurde die Konzentration der Reaktanden angesehen. Bei Halbierung der Konzentration konnte allerdings kein merklicher Effekt festgestellt werden (*c* = 0.2 M, Acetophenon in 2.0 mL Toluol: 97% *ee*, 81% Ausbeute, Eintrag 8).

Ein Vergleich der beiden am häufigsten verwendeten Lösungsmittel Toluol und THF lieferte ein eindeutiges Ergebnis. Während bei Toluol im Falle der direkten Zugabe der Acetophenon-Lösung nach 15 min das Produkt mit 91% *ee* in 93% Ausbeute isoliert werden konnte, wurde bei einem identischen Versuch in THF lediglich 82% *ee* erreicht (99% Ausbeute Einträge 1, 2).

Tabelle 18. Optimierung der Reaktionsparameter für die enantioselective Boran-Reduktion mit **7** und **8**.
Reagenzien und Bedingungen: a) Acetophenon (**10a**, 0.5 mmol), **7** (2.5–10 Mol-%), 10–40 °C, Toluol.



Eintrag	7 [Mol-%]	Temperatur [°C]	Zugabe von 10a über [min.]	Ausbeute [%]	<i>ee</i> [%]
1	5	20	0	93	91
2 ^a	5	20	0	99	82
3	5	20	30	80	97
4	5	20	60	95	97
5	5	20	90	95	97
6	2.5	20	120	98	98
7	10	20	30	89	97
8 ^b	5	20	60	81	97
9	5	40	60	94	96
10	5	10	60	15	92
11	5 ^c	20	60	96	89

^a Reaktion in THF

^b Reaktion mit halber Konzentration

^c Katalyse mit Oxazaborolidin **8**.

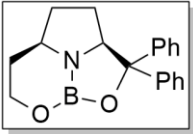
Abschließend wurden sieben Ketone unter den optimalen Bedingungen in Gegenwart von **7** reduziert (Tabelle 19). Als Beispiele wurden zunächst Propiophenon (**10b**), 4-Nitroacetophenon (**10c**) und α -Indanon (**10d**) gewählt. Diese konnten mit sehr guten Ausbeuten (92–99%) und exzellenten Selektivitäten von 93–98% *ee* reduziert werden (Einträge 1–4). Als weiteres Beispiel wurde 4-Acetylpyridin (**10e**) gewählt, das aufgrund seines Lewis-basischen Stickstoffs und seinem deaktivierten heteroaromatischen Ring als durchaus problematisch gelten darf. Dieses Substrat wurde in ausgezeichneten 94% *ee* und 98% Ausbeute reduziert (Eintrag 5), was deutlich über dem Ergebnis liegt, das unter ähnlichen Bedingungen mit dem literaturbekannten *B*-Me-CBS-Katalysator (**9a**) möglich ist (52% *ee*).¹²⁸ Pinacolon (**10f**) lieferte exzellente 98% *ee* bei 97% Ausbeute, wohingegen bei der Reduktion von 4-Phenyl-2-butanon (**10g**) lediglich 65% *ee* gefunden wurden (Einträge 6,7). Diese überschaubare Selektivität scheint allerdings typisch für die geringe sterische Differenzierung der beiden aliphatischen Substituenten am Keton zu sein.¹²⁹

Um die relative Reaktionsbeschleunigung der synthetisierten Oxazaborolidine im Vergleich zum kommerziell erhältlichen Me-CBS-Katalysator **9a** zu ermitteln, wurden zwei Konkurrenzexperimente durchgeführt. Die Katalysatoren **7** und **8** lieferten jeweils das (*R*)-konfigurierte Produkt (*R*)-**11a**, wohingegen der (*R*)-Me-CBS-Katalysator **9a** das komplementäre Enantiomer (*S*)-**11a** erzeugt.

Tabelle 19. Reduktion verschiedener prochiraler Ketone. *Reagenzien und Bedingungen:* a) Substrat (0.5 mmol), **7** (5 Mol-%), 20 °C, Toluol.

$$\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^2 \xrightarrow{\text{a}} \text{R}^1-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^2$$

10a-g **(R)-11a-g**



7

Eintrag	R ¹	R ²	(R)- 11	Ausbeute [%]	ee [%]
1 ^a	Ph	Me	a	95	97
2	Ph	Et	b	99	96
3	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	Me	c	96	98
4	α-Indanon		d	92	93
5 ^b	4-Py	Me	e	98	94
6	<i>t</i> Bu	Me	f	97	98
7	CH ₂ Bn	Me	g	81	65

^a Siehe Tabelle 18, Eintrag 4;^b 2 Äquiv BH₃·SMe₂.

Da die zu vergleichenden Katalysatoren ähnliche Ausbeuten und Selektivitäten besitzen, können diese in einem 1:1-Konkurrenzexperiment mit jeweils 2.5 Mol-% (also insgesamt 5 Mol-% Katalysator) eingesetzt werden. Aus dem Verhältnis der beiden Enantiomere (*R*)-**11a** und (*S*)-**11a** und der Kenntnis der Selektivität der einzelnen Katalysatoren kann dann die relative Reaktivität gegenüber dem bekannten CBS-Katalysator **9a** abgeschätzt werden. So stellte sich heraus, dass **7** die Reaktion ähnlich effizient katalysiert wie der CBS-Katalysator **9a**. Oxazaborolidin **8** erwies sich dagegen aber als erheblich langsamer als sein Gegenpart **9a**.

Die geringere Aktivität der synthetisierten Katalysatoren **7** und **8** im Vergleich mit **9a** könnte durch mehrere Ursachen hervorgerufen werden. So könnte etwa eine erhöhte Dimerisierungstendenz oder eine langsamere Ablösung des Produkts vom Katalysator infolge einer höheren Lewis-Acidität die Menge an verfügbarem Katalysator verringern und damit die Reaktionsrate absenken.

5. Literaturverzeichnis

- 1 B. T. Cho, "Recent advances in the synthetic applications of the oxazaborolidine-mediated asymmetric reduction", *Tetrahedron* **2006**, 62, 7621–7643.
- 2 E. J. Corey, C. J. Helal, "Reduction of Carbonyl Compounds with Chiral Oxazaborolidine Catalysts: A New Paradigm for Enantioselective Catalysis and a Powerful New Synthetic Method", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986–2012.
- 3 G. Lai, F. Guo, Y. Zheng, Y. Fang, H. Song, K. Xu, S. Wang, Z. Zha, Z. Wang, "Highly Enantioselective Henry Reactions in Water Catalyzed by a Copper Tertiary Amine Complex and Applied in the Synthesis of (S)-N-trans-Feruloyl Octopamine", *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1114–1117.
- 4 Y. Zhou, J. Dong, F. Zhang, Y. Gong, "Synthesis of C₁-symmetric chiral secondary diamines and their applications in the asymmetric copper(II)-catalyzed Henry (nitroaldol) reactions", *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 588–600.
- 5 S. H. Atoholi, G. Bez, S. Karmakar, "Asymmetric Henry reaction catalysed by L-proline derivatives in the presence of Cu(OAc)₂: isolation and characterization of an in situ formed Cu(II) complex", *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, 28, 290–297.
- 6 R. Ćwiek, P. Niedziejko, Z. Kałuzia, "Synthesis of tunable diamine ligands with spiro indane-2,2'-pyrrolidine backbone and their applications in enantioselective Henry reaction", *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1222–1234.
- 7 J. Seayad, B. List, "Asymmetric organocatalysis", *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719–724.
- 8 W. Notz, F. Tanaka, C. F. I. Barbas, "Enamine-Based Organocatalysis with Proline and Diamines: The Development of Direct Catalytic Asymmetric Aldol-, Michael-, and Diels-Alder Reactions", *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580–591.
- 9 J. Mlynarski, S. Bas, "Catalytic asymmetric aldol reactions in aqueous media – a 5 year update", *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 577–587.
- 10 G. Alagona, C. Ghio, M. Persico, S. Tomasi, "Quantum Mechanical Study of Stereoselectivity in the Oxazaborolidine-Catalyzed Reduction of Acetophenone", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10027–10039.
- 11 E. J. Corey, M. Azimioara, S. Sarshar, "X-ray crystal structure of a chiral oxazaborolidine catalyst for enantioselective carbonyl reduction", *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3429–3430.
- 12 B. M. Trost, "Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way", *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 259–281.
- 13 "The Nobel Prize in Chemistry 2001", http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/ (23.09.2016)
- 14 S. W. Smith, "Chiral Toxicology: It's the Same Thing. . . only Different", *Toxicol. Sci.* **2009**, 110, 4–30.
- 15 W. H. De Camp, "The FDA perspective on the development of stereoisomers", *Chirality* **1989**, 1, 2–6.
- 16 "U. S. Food and Drug Administration, Guidance, Compliance and Regulatory Information on New Enantiomeric Drugs": <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm>. (23.09.2016)
- 17 H. J. Roth, "Dex-, Lev-, Ar-, Es-, Rac-, neue "reine" Arzneistoffe", *Dtsch. Apoth. Ztg.* **2009**, 149, 3182–3186.

- 18 H. Murakami, "From racemates to single enantiomers – chiral synthetic drugs over the last 20 years", *Top. Curr. Chem.* **2007**, 269, 273–299.
- 19 D. Enders, H. Eichenauer, "Enantioselective alkylation of aldehydes via metalated chiral hydrazones", *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 191–194.
- 20 D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, "Enantioselective Aldol Condensations. 2. Erythro-Selective Chiral Aldol Condensations via Boron Enolates", *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127–2129.
- 21 A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, "Pseudoephedrine as a Practical Chiral Auxiliary for the Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Carboxylic Acids, Alcohols, Aldehydes, and Ketones", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496–6511.
- 22 B. Su, Z.-C. Cao, Z.-J. Shi, "Exploration of Earth-Abundant Transition Metals (Fe, Co, and Ni) as Catalysts in Unreactive Chemical Bond Activations", *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 886–896.
- 23 S. D. McCann, S. S. Stahl, "Copper-Catalyzed Aerobic Oxidations of Organic Molecules: Pathways for Two-Electron Oxidation with a Four-Electron Oxidant and a One-Electron Redox-Active Catalyst", *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1756–1766.
- 24 P. J. Chirik, "Iron- and Cobalt-Catalyzed Alkene Hydrogenation: Catalysis with Both Redox-Active and Strong Field Ligands", *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1687–1695.
- 25 L. Henry, "Formation Synthétique D'alcools Nitrés", *Compt. Rend. Hebd. Séances Acad. Sci.* **1895**, 1265–1268.
- 26 H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai, M. Shibasaki, "Basic Character of Rare Earth Metal Alkoxides. Utilization in Catalytic C-C Bond-Forming Reactions and Catalytic Asymmetric Nitroaldol Reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4418–4420.
- 27 C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo, "Unveiling Reliable Catalysts for the Asymmetric Nitroaldol (Henry) Reaction", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5442–5444.
- 28 J. Boruwa, N. Gogoi, P. P. Saikia, N. C. Barua, "Catalytic asymmetric Henry reaction", *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3315–3326.
- 29 C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, "Recent advances in the catalytic asymmetric nitroaldol (Henry) reaction", *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561–2574.
- 30 E. Marqués-Lopez, P. Merino, T. Tomás, R. P. Herrera, "Catalytic enantioselective aza-Henry reactions", *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401–2420.
- 31 Q.-S. Hu, D. Vitharana, L. Pu, "An efficient and practical direct resolution of racemic 1,1'-bi-2-naphthol to both of its pure enantiomers", *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2123–2126.
- 32 J. M. Brunel, "BINOL: A versatile chiral reagent", *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857–898.
- 33 H. Sasai, T. Tokunaga, S. Watanabe, T. Suzuki, N. Itoh, M. Shibasaki, "Efficient diastereoselective and enantioselective nitroaldol reactions from prochiral starting materials: utilization of complexes as asymmetric catalysts", *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7388–7389.
- 34 D. Müller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, "C₂-Symmetric 4,4',5,5'-Tetrahydrobi(oxazoles) and 4,4',5,5'-Tetrahydro-2,2'-methylenebis[oxazoles] as Chiral Ligands for Enantioselective Catalysis", *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 232–240.
- 35 S. K. Ginotra, V. K. Singh, "Enantioselective Henry reaction catalyzed by a C₂-symmetric bis(oxazoline)-Cu(OAc)₂·H₂O complex", *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 3932–3937.
- 36 D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. von Matt, "Chiral Bis(oxazoline)copper(II) Complexes as Lewis Acid Catalysts for the Enantioselective Diels-Alder Reaction", *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7559–7573.
- 37 D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, "C₂-Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Catalytic Enantioselective Aldol Additions of Enol Silanes to Pyruvate Esters", *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7893–7894.

- 38 R. Rasappan, M. Hager, A. Gissibl, O. Reiser, "Highly enantioselective Michael additions of indole to benzylidene malonate using simple bis(oxazoline) ligands: importance of metal/ligand ratio", *Org. Lett.* **2006**, 8, 6099–6102.
- 39 J. S. Johnson, D. A. Evans, "Chiral Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes: Versatile Catalysts for Enantioselective Cycloaddition, Aldol, Michael, and Carbonyl Ene Reactions", *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325–335.
- 40 G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, "C₂-symmetric chiral bis(oxazoline) ligands in asymmetric catalysis", *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3561–3651.
- 41 C. Christensen, K. Juhl, K. A. Jørgensen, "Catalytic asymmetric Henry reactions—a simple approach to optically active β -nitro α -hydroxy esters", *Chem. Commun.* **2001**, 2222–2223.
- 42 R. Rasappan, D. Laventine, O. Reiser, "Metal-bis(oxazoline) complexes: from coordination chemistry to asymmetric catalysis", *Coord. Chem. Rev.* **2008**, 252, 702–714.
- 43 K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, "Catalytic Asymmetric Induction. Highly Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes Using Chiral Pyrrolidinylmethanols and Their Metal Salts", *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7111–7115.
- 44 Y. Takemoto, Y. Baba, A. Honda, S. Nakao, I. Noguchi, C. Iwata, T. Tanaka, T. Ibuka, "Asymmetric synthesis of (diene)Fe(CO)₃ complexes by a catalytic enantioselective alkylation using dialkylzincs", *Tetrahedron* **1998**, 54, 15567–15580.
- 45 X. Yang, J. Shen, C. Da, R. Wang, M. C. K. Choi, L. Yang, K. Wong, "Chiral pyrrolidine derivatives as catalysts in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes", *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 133–138.
- 46 S. Selvakumar, D. Sivasankaran, V. K. Singh, "Enantioselective Henry reaction catalyzed by C₂-symmetric chiral diamine–copper(II) complex", *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3156–3162.
- 47 G. Zadel, E. Breitmaier, "(5*α*S,10*α*S)-Octahydro-1*H*,5*H*-dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'*d*]pyrazin „DPP“ als Hilfsreagenz bei der enantioselektiven 1,2-Addition von Grignard-Reagenzien an Prochirale Carbonylverbindungen", *Chem. Ber.* **1994**, 127, 1323–1326.
- 48 D. Nakamura, K. Kakiuchi, K. Koga, R. Shirai, "Design and synthesis of novel C₂-symmetric chiral piperazines and an application to asymmetric acylation of σ -symmetric 1,2-diols", *Org. Lett.* **2006**, 8, 6139–6142.
- 49 K. Xu, G. Lai, Z. Zha, S. Pan, H. Chen, Z. Wang, "A Highly Anti-Selective Asymmetric Henry Reaction Catalyzed by a Chiral Copper Complex: Applications to the Syntheses of (+)-Spisulosine and a Pyrroloisoquinoline Derivative", *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12357–12362.
- 50 G. Blay, L. R. Domingo, V. Hernández-Olmos, J. R. Pedro, "New Highly Asymmetric Henry Reaction Catalyzed by Cu^{II} and a C₁-Symmetric Aminopyridine Ligand, and Its Application to the Synthesis of Miconazole", *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4725–4730.
- 51 H. Mimoun, J. Y. De Saint Laumer, L. Giannini, R. Scopelliti, C. Floriani, "Enantioselective Reduction of Ketones by Polymethylhydrosiloxane in the Presence of Chiral Zinc Catalysts", *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6158–6166.
- 52 R. Noyori, T. Ohkuma, "Asymmetric Catalysis by Architectural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40–73.
- 53 T. Ikariya, K. Murata, R. Noyori, "Bifunctional transition metal-based molecular catalysts for asymmetric syntheses", *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 393–406.
- 54 T. Ikariya, A. J. Blacker, "Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones with Bifunctional Transition Metal-Based Molecular Catalysts", *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1300–1308.

- 55 R. H. Morris, "Asymmetric hydrogenation, transfer hydrogenation and hydrosilylation of ketones catalyzed by iron complexes", *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2282–2291.
- 56 R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, "Rational Designing of Efficient Chiral Reducing Agents. Highly Enantioselective Reduction of Aromatic Ketones by Binaphthol-Modified Lithium Aluminum Hydride Reagents", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709–6716.
- 57 R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, "Synthetic Applications of the Enantioselective Reduction by Binaphthol-Modified Lithium Aluminum Hydride Reagents", *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717–6725.
- 58 B. T. Cho, "Recent development and improvement for boron hydride-based catalytic asymmetric reduction of unsymmetrical ketones", *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 443–452.
- 59 A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, "Asymmetric Reduction of Aromatic Ketones with Chiral Alkoxy-Amine-Borane Complexes", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315–317.
- 60 S. Itsuno, A. Hirao, S. Nakahama, N. Yamazaki, "Asymmetric Synthesis Using Chirally Modified Borohydrides. Part I. Enantioselective Reduction of Aromatic Ketones with the Reagent Prepared from Borane and (S)-Valinol", *J. Chem. Soc. Perkin Trans* **1983**, 1673–1676.
- 61 S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, "Asymmetric Reduction of Aromatic Ketones with the Reagent Prepared from (S)-(-)-2-Amino-3-Methyl-1,1-Diphenylbutan-1-ol and Borane", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 469–470.
- 62 E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, "Highly Enantioselective Borane Reduction of Ketones Catalyzed by Chiral Oxazaborolidines. Mechanism and Synthetic Implications", *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551–5553.
- 63 E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, "A Stable and Easily Prepared Catalyst for the Enantioselective Reduction of Ketones. Applications to Multistep Syntheses", *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7925–7926.
- 64 J. Magano, J. R. Dunetz, "Large-scale carbonyl reductions in the pharmaceutical industry", *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 1156–1184.
- 65 E. J. Corey, J. O. Link, "A new process for the generation of 1,3,2-oxazaborolidines, catalysts for enantioselective synthesis", *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4141–4144.
- 66 T. K. Jones, J. J. Mohan, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, D. J. Mathre, P. Sohar, E. T. T. Jones, R. A. Reamer, F. E. Roberts, E. J. J. Grabowski, "An asymmetric synthesis of MK-0417. Observations on oxazaborolidine-catalyzed reductions", *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 763–769.
- 67 C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey, "Direct Catalytic Enantioselective Reduction of Achiral α,β -Ynones. Strong Remote Steric Effects Across the C-C Triple Bond", *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10938–10939.
- 68 J. G. H. Willems, F. J. Dommerholt, J. B. Hammink, A. M. Vaarhorst, L. Thijs, B. Zwanenburg, "Asymmetric ketone reduction using chiral oxazaborolidines derived from aziridine carbinols", *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 603–606.
- 69 A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, V. Kaiwar, "Enantioselective catalytic reductions of ketones with new four membered oxazaborolidines: Application to (S)-tetramisole", *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 859–862.
- 70 A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, P. Sharma, V. Kaiwar, "Enantioselective reduction of ketones with oxazaborolidines derived from (R) and (S) α,α -diphenyl-2-piperidine methanol", *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2341–2344.
- 71 A. Torrents, J. A. Castrillo, A. Claparols, J. Redondo, "Enantioselective Synthesis of (R)- and (S)-Cizolirtine; Application of Oxazaborolidine-Catalyzed Asymmetric Borane Reduction to Azolyl Phenyl Ketones", *Synlett* **1999**, 6, 765–767.

- 72 B. T. Cho, D. J. Kim, "Efficient synthesis of optically active β -hydroxy *p*-tolylsulfones with very high enantiomeric excess via CBS–oxazaborolidine-catalyzed borane reduction", *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 2043–2047.
- 73 E. J. Corey, C.-P. Chen, G. A. Reichard, "(+)-1(*S*), 5(*R*), 8(*S*)-8-Phenyl-2-azabicyclo[3.3.0]octan-8-ol *N,O*-methylboronate (2) and its enantiomer, chiral chemzymes which serve as catalysts for their own enantioselective synthesis", *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5547–5550.
- 74 Y. N. Belokon, A. G. Bulychiev, V. A. Pavlov, E. B. Fedorova, V. A. Tsiryapkin, V. A. Bakhmutov, V. M. Belikov, "Synthesis of Enantio- and Diastereoisomerically Pure Substituted Prolines via Condensation of Glycine with Olefins Activated by a Carbonyl Group", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2075–2083.
- 75 E. Lorthiois, I. Marek, J. F. Normant, "Diastereoselective and enantioselective intramolecular amino-zinc-enolate carbometalation reactions. A new polysubstituted pyrrolidines synthesis", *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2442–2450.
- 76 Y. Jacquot, I. Broutin, E. Miclet, M. Nicaise, O. Lequin, N. Goasdoué, C. Joss, P. Karoyan, M. Desmadril, A. Ducruix, S. Lavielle, "High affinity Grb2-SH3 domain ligand incorporating C^β -substituted prolines in a Sos-derived decapeptide", *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1439–1447.
- 77 D. Seebach, R. Naef, "Enantioselective Generation and Diastereoselective Reactions of Chiral Enolates Derived from α -Heterosubstituted Carboxylic Acids.", *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2704–2708.
- 78 D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W. B. Schweizer, "Alkylation of Amino Acids without Loss of the Optical Activity: Preparation of α -Substituted Proline Derivatives. A Case of Self-Reproduction of Chirality", *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 5390–5398.
- 79 B. J. Knight, E. E. Stache, E. M. Ferreira, "Complementary stereochemical outcomes in proline-based self-regenerations of stereocenters", *Org. Lett.* **2014**, 16, 432–435.
- 80 S. T. Tong, P. W. R. Harris, D. Barker, M. A. Brimble, "Use of (*S*)-5-(2-methylpyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazole as a novel and enantioselective organocatalyst for the aldol reaction", *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 164–170.
- 81 N. Vignola, B. List, "Catalytic Asymmetric Intramolecular α -Alkylation of Aldehydes", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 450–451.
- 82 J. Yu, H. Liu, G. Xia, L. Liu, Z. Xu, Q. Chen, C. Ma, X. Sun, J. Xu, H. Li, P. Li, Y. Shi, B. Xiong, X. Liu, J. Shen, "Discovery of 2-alkyl-1-arylsulfonylprolinamides as 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors", *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 793–798.
- 83 V. Torbeev, M.-O. Ebert, J. Dolenc, D. Hilvert, "Substitution of Proline³² by α -Methylproline Preorganizes β 2- Microglobulin for Oligomerization but Not for Aggregation into Amyloids", *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2524–2535.
- 84 J. L. Baeza, G. Gerona-Navarro, M. J. P. De Vega, M. T. García-Lopez, R. González-Muniz, M. Martín-Martínez, "Azetidine-derived amino acids versus proline derivatives. Alternative trends in reverse turn induction", *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1704–1715.
- 85 C. Herdeis, H. P. Hubmann, H. Lotter, "Synthesis of homochiral 3-substituted glutamic acids and prolines from pyroglutamic acid", *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 351–354.
- 86 D. P. Affron, O. A. Davis, J. A. Bull, "Regio- and stereospecific synthesis of C-3 functionalized proline derivatives by palladium catalyzed directed C(sp³)-H arylation", *Org. Lett.* **2014**, 16, 4956–4959.
- 87 D. P. Affron, J. A. Bull, "Palladium-catalyzed directed C(sp³)-H arylation of saturated heterocycles at C-3 using a concise optimization approach", *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 139–149.
- 88 R. A. Fairhurst, P. Imbach-Weese, M. Gerspacher, G. Caravatti, P. Furet, T. Zoller, C. Fritsch, D. Haasen, J. Trappe, D. A. Guthy, D. Arz, J. Wirth, "Identification and optimisation of a 4',5-bisthiazole series of selective phosphatidylinositol-3 kinase α inhibitors", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 3569–3574.

- 89 M. C. Franklin, S. Kadkhodayan, H. Ackerly, D. Alexandru, M. D. Distefano, L. O. Elliott, J. A. Flygare, G. Mausisa, D. C. Okawa, D. Ong, D. Vucic, K. Deshayes, W. J. Fairbrother, "Structure and Function Analysis of Peptide Antagonists of Melanoma Inhibitor of Apoptosis (ML-IAP)", *Biochemistry* **2003**, 42, 8223–8231.
- 90 K. J. L. Augustyns, A. M. Lambeir, M. Borloo, I. De Meester, I. Vedernikova, G. Vanhoof, D. Hendriks, S. Scharpé, A. Haemers, "Pyrrolidides: synthesis and structure-activity relationship as inhibitors of dipeptidyl peptidase IV", *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 301–309.
- 91 C. Armishaw, A. A. Jensen, T. Balle, R. J. Clark, K. Harpsøe, C. Skonberg, T. Liljefors, K. Strømgaard, "Rational Design of α -Conotoxin Analogues Targeting $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors", *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 9498–9512.
- 92 T. Kondo, T. Nekado, I. Sugimoto, K. Ochi, S. Takai, A. Kinoshita, Y. Tajima, S. Yamamoto, K. Kawabata, H. Nakai, M. Toda, "Design and synthesis of new potent dipeptidyl peptidase IV inhibitors with enhanced ex vivo duration", *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2631–2650.
- 93 M. Tamaki, G. Han, V. J. Hruby, "Practical and efficient synthesis of orthogonally protected constrained 4-guanidinoprolines", *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1038–1042.
- 94 S. K. Das, V. L. N. R. Krovvidi, H. Jagadheshan, J. Iqbal, "Synthetic studies of cis-4-amino-L-proline derivatives as novel lipid lowering agents", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3579–3581.
- 95 J. Krapcho, C. Turk, D. W. Cushman, J. R. Powell, J. M. DeForrest, E. R. Spitzmiller, D. S. Karanewsky, M. Duggan, G. Rovnyak, J. Schwartz, S. Natarajan, J. D. Godfrey, D. E. Ryono, R. Neubeck, K. S. Atwa, E. W. Petrillo, "Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Mercaptan, carboxyalkyl dipeptide, and phosphinic acid inhibitors incorporating 4-substituted prolines.", *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1148–1160.
- 96 C. Klöck, Z. Herrera, M. Albertelli, C. Khosla, "Discovery of potent and specific dihydroisoxazole inhibitors of human transglutaminase 2", *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 9042–9064.
- 97 B. J. Magerlein, R. D. Birkenmeyer, R. R. Herr, F. Kagan, "Lincomycin. V. Amino Acid Fragment", *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2459–2464.
- 98 K. L. Duchin, A. P. Wacławski, J. I. Tu, J. Manning, M. Frantz, D. A. Willard, "Pharmacokinetics, Safety and Pharmacologic Effects of Fosinopril Sodium, an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in Healthy Subjects", *J. Clin. Pharmacol.* **1991**, 31, 58–64.
- 99 T. Kondo, I. Sugimoto, T. Nekado, K. Ochi, T. Ohtani, Y. Tajima, S. Yamamoto, K. Kawabata, H. Nakai, M. Toda, "Design and synthesis of long-acting inhibitors of dipeptidyl peptidase IV", *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2715–2735.
- 100 X. Tian, T. Field, A. W. Mazur, F. H. Ebetino, J. A. Wos, D. Crossdoersen, B. B. Pinney, R. J. Sheldon, "Design, synthesis, and evaluation of proline based melanocortin receptor ligands", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2819–2823.
- 101 D. J. Rawson, D. Brugier, A. Harrison, J. Hough, J. Newman, J. Otterburn, G. N. Maw, J. Price, L. R. Thompson, P. Turnpenny, A. N. Warren, "Part 3: Design and synthesis of proline-derived $\alpha 2\delta$ ligands", *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 3771–3773.
- 102 A. K. Pandey, D. Naduthambi, K. M. Thomas, N. J. Zondlo, "Proline Editing: A General and Practical Approach to the Synthesis of Functionally and Structurally Diverse Peptides. Analysis of Steric Versus Stereoelectronic Effects of 4-Substituted Prolines on Conformation within Peptides", *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4333–4363.
- 103 D. L. J. Clive, V. S. C. Yeh, "Formal synthesis of natural epibatidine and of its enantiomer: Use of radical cyclization in an enantiospecific route", *Tetrahedron* **1998**, 39, 4789–4792.
- 104 A. Claraz, G. Sahoo, D. Berta, Á. Madarász, I. Pápai, P. M. Pihko, "A Catalyst Designed for the Enantioselective Construction of Methyl- and Alkyl-Substituted Tertiary Stereocenters", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 669–673.

- 105 M. Miyazaki, H. Naito, Y. Sugimoto, K. Yoshida, H. Kawato, T. Okayama, H. Shimizu, M. Miyazaki, M. Kitagawa, T. Seki, S. Fukutake, Y. Shiose, M. Aonuma, T. Soga, "Synthesis and evaluation of novel orally active p53–MDM2 interaction inhibitors", *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 4319–4331.
- 106 B. M. Trost, E. J. Donckele, D. A. Thaisrivongs, M. Osipov, J. T. Masters, "A New Class of Non-C₂-Symmetric Ligands for Oxidative and Redox- Neutral Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylations of 1,3-Diketones", *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2776–2784.
- 107 B. M. Trost, D. A. Thaisrivongs, E. J. Donckele, "Palladium-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylations through C–H Activation", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1523–1526.
- 108 R. G. Vaswani, A. R. Chamberlin, "Stereocontrolled total synthesis of (–)-kaitocephalin", *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1661–1681.
- 109 I. Collado, J. Ezquerro, C. Pedregal, "Stereoselective addition of Grignard-derived organocopper reagents to N-acyliminium ions: synthesis of enantiopure 5- and 4,5-substituted prolinates", *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011–5015.
- 110 M. G. Moloney, T. Panchal, R. Pike, "trans-2,5-Disubstituted pyrrolidines: rapid stereocontrolled access from sulfones.", *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3894–3897.
- 111 M. Oba, S. Koguchi, K. Nishiyama, D. Kaneno, S. Tomoda, "Origin of Diastereoselection in the Hydrosilylation of Chiral N-Acyliminium Intermediates Derived from Pyroglutamic Acid", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2412–2415.
- 112 J. Zaminer, C. Brockmann, P. Huy, R. Opitz, C. Reuter, M. Beyermann, C. Freund, M. Müller, H. Oschkinat, H. G. Schmalz, R. Kühne, "Addressing Protein–Protein Interactions with Small Molecules: A Pro-Pro Dipeptide Mimic with a PPII Helix Conformation as a Module for the Synthesis of PRD-Binding Ligands", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 7111–7115.
- 113 V. K. Aggarwal, C. J. Astle, M. Rogers-Evans, "A concise asymmetric route to the bridged bicyclic tropane alkaloid ferruginine using enyne ring-closing metathesis", *Org. Lett.* **2004**, 6, 1469–1471.
- 114 V. K. Aggarwal, C. J. Astle, H. Iding, B. Wirz, M. Rogers-Evans, "Separation of pyrrolidine allylation products by diastereoselective enzymatic ester hydrolysis", *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 945–947.
- 115 J. Zhang, C. Xiong, W. Wang, J. Ying, V. J. Hruby, "Stereoselective bromination–Suzuki cross-coupling of dehydroamino acids to form novel reverse-turn peptidomimetics: substituted unsaturated and saturated indolizidinone amino acids", *Org. Lett.* **2002**, 4, 4029–4032.
- 116 M. V Chiesa, L. Manzoni, C. Scolastico, "A Practical Way to 2,5-Disubstituted Pyrrolidine Derivatives", *Synlett* **1996**, 441–443.
- 117 P. W. R. Harris, M. A. Brimble, P. D. Gluckman, "Synthesis of cyclic proline-containing peptides via ring-closing metathesis", *Org. Lett.* **2003**, 5, 1847–1850.
- 118 S. Asada, M. Kato, K. Asai, T. Ineyama, S. Nishi, K. Izawa, T. Shono, "Enantioselective Synthesis of the Carbapenem Ring System from (S)-Proline", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 486–488.
- 119 Z. Pei, X. Li, K. Longenecker, T. W. Von Geldern, P. E. Wiedeman, T. H. Lubben, B. A. Zinker, K. Stewart, S. J. Ballaron, M. A. Stashko, et al., "Discovery, structure-activity relationship, and pharmacological evaluation of (5-substituted-pyrrolidinyl-2-carbonyl)-2-cyanopyrrolidines as potent dipeptidyl peptidase IV inhibitors", *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3520–3535.
- 120 D. J. Madar, H. Kopecka, D. Pireh, H. Yong, Z. Pei, X. Li, P. E. Wiedeman, S. W. Djuric, T. W. Von Geldern, M. G. Fickes, et al., "Discovery of 2-[4-{[2-(2S,5R)-2-cyano-5-ethynyl-1-pyrrolidinyl]-2-oxoethyl}amino]-4-methyl-1-piperidinyl]-4-pyridinecarboxylic acid (ABT-279): a very potent, selective, and well-tolerated inhibitor of peptidase-IV, useful for the treatment of diabetes", *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6416–6420.
- 121 Y. Xu, J. Choi, I. Calaza, S. Turner, H. Rapoport, "Conformationally constrained nicotines. 1-Pyridinyl-7-azabicyclo[2.2.1]heptane and 1-pyridinyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane analogues", *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4069–4078.

- 122 T. S. McDermott, L. Bhagavatula, T. B. Borchardt, K. M. Engstrom, J. Gandarilla, B. J. Kotecki, A. W. Kruger, M. J. Rozema, A. Y. Sheikh, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, "Development of a scalable synthesis of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ABT-279", *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 1145–1155.
- 123 G.-J. Lin, P.-Q. Huang, "A concise and fully selective synthesis of the ant venom alkaloid (3S,5R,8S,9S)-3-butyl-5-propyl-8-hydroxyindolizidine.", *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4491–4495.
- 124 J. B. Brenneman, R. Machauer, S. F. Martin, "Enantioselective synthesis of (+)-anatoxin-a via enyne metathesis", *Tetrahedron* **2004**, 60, 7301–7314.
- 125 A. C. Rudolph, R. Machauer, S. F. Martin, "Synthesis of cis-2,5-disubstituted pyrrolidines via diastereoselective reduction of N-acyl iminium ions", *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4895–4898.
- 126 R. G. Haase, "Kupfer(II)-Katalysierte Enantioselektive Henry-Reaktionen in Gegenwart Chiraler 1,2,5-Trisubstituierter Pyrrolidindiamine", Masterarbeit, Bayreuth **2013**.
- 127 F. Prause, B. Arensmeyer, B. Fröhlich, M. Breuning, "In-depth structure–selectivity investigations on asymmetric, copper-catalyzed oxidative biaryl coupling in the presence of 5-cis-substituted prolinamines", *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 2215–2226.
- 128 G. J. Quallich, T. M. Woodall, "Enantioselective oxazaborolidine reduction of ketones containing heteroatoms", *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 785–788.
- 129 Y. Kawanami, S. Murao, T. Ohga, N. Kobayashi, "Practical enantioselective reduction of ketones using oxazaborolidine catalyst generated in situ from chiral lactam alcohol and borane", *Tetrahedron* **2003**, 59, 8411–841.

6. Darstellung des Eigenanteils

6.1 Flexible und modulare Synthese der 5-*cis*-substituierten Prolinamine ausgehend von L-Pyroglutaminsäure

Felix Prause, Johannes Kaldun, Benjamin Arensmeyer, Benjamin Wennemann, Benjamin Fröhlich, Dagmar Scharnagel, Matthias Breuning*

Flexible and Modular Syntheses of Enantiopure 5-*cis*-Substituted Prolinamines from L-Pyroglutamic Acid

Erschienen in: *Synthesis* **2015**, 47, 575–586. Reprinted with permission, Copyright 2015, Thieme Verlag, Stuttgart.

* Matthias.Breuning@uni-bayreuth.de

Darstellung des Eigenanteils:

Bei diesem Projekt handelte es sich um eine Gemeinschaftsarbeit, um die für verschiedene chemische Fragestellungen benötigten Diaminliganden möglichst schnell und effizient darzustellen. Einige der Liganden waren bereits im Vorfeld von F. Prause synthetisiert worden, allerdings auf anderen Wegen. Meine Aufgabe bestand darin, die Machbarkeit der einzelnen Syntheserouten zu zeigen und diese systematisch an verschiedenen Beispielen zu realisieren. Einige ungeklärte chemische Fragestellungen konnten dabei von mir gelöst werden. Benjamin Arensmeyer, Benedikt Wennemann und Benjamin Fröhlich haben in Bachelorarbeiten oder Praktika an einigen Synthesen mitgewirkt. Felix Prause und Prof. Dr. Matthias Breuning schrieben mit Unterstützung von Dagmar Scharnagel und mir das Manuskript.

Eigenanteil: ca. 30%

6.2 (2*S*,5*R*)-2-Methylaminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidin, ein Diamin-Ligand für die enantioselektive, Kupfer- katalysierte Henry-Reaktion

Dagmar Scharnagel,[#] Felix Prause,[#] Johannes Kaldun,[#] Robert G. Haase, Matthias Breuning*

**(2*S*,5*R*)-2-Methylaminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidine, a chiral diamine ligand for
copper(II)-catalysed Henry reactions with superb enantiocontrol**

Erschienen in: *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6623–6625. Reprinted with permission, Copyright
2014, The Royal Society of Chemistry.

[#] Gleicher Beitrag der Autoren.

* Matthias.Breuning@uni-bayreuth.de

Darstellung des Eigenanteils:

Bei diesem Projekt war ich für die Durchführung aller Henry-Reaktionen und – zusammen mit Prof. Dr. Matthias Breuning – für die Projektkoordinierung verantwortlich. Dagmar Scharnagel war für die Enantiomerenanalytik der Produkte zuständig und Felix Prause synthetisierte den Liganden. Robert Haase lieferte einige Vorarbeiten zur Henry-Reaktion. Die Publikation wurde zu gleichen Teilen von Prof. Dr. Matthias Breuning, Dagmar Scharnagel, Felix Prause und mir verfasst.

Eigenanteil: ca. 30%

6.3 Struktur-Aktivitätsuntersuchungen von 5-*cis*-substituierten Prolinaminen als Liganden in der enantioselektiven Henry-Reaktion

Johannes Kaldun, Felix Prause, Dagmar Scharnagel, Frederik Freitag and Matthias Breuning*

Evaluation of 5-*cis*-Substituted Prolinamines as Ligands in Enantioselective, Copper-Catalyzed Henry Reactions

Erschienen in: *ChemCatChem* **2016**, 8, 1846–1856. Reprinted with permission, Copyright 2016, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

* Matthias.Breuning@uni-bayreuth.de

Darstellung des Eigenanteils:

Bei dieser Veröffentlichung habe ich sieben der elf Liganden hergestellt und alle beschriebenen Henry-Reaktionen sowie die Enantiomerenanalytik durchgeführt. Frederik Freitag hat mich im Rahmen seiner Bachelorarbeit bei drei Ligandensynthesen unterstützt. Felix Prause lieferte vier der elf Liganden und Dagmar Scharnagel war für die Diastereomerenanalytik zuständig. Die Publikation wurde von Prof. Dr. Matthias Breuning und mir verfasst.

Eigenanteil: ca. 60%

6.4 Enantioselective Reduktion von prochiralen Ketonen unter Katalyse von neuartigen Oxazaborolidinen

Johannes Kaldun, Alexander Krimalowski and Matthias Breuning*

Enantioselective borane reductions of ketones catalyzed by tricyclic 1,3,2-oxazaborolidines

Erschienen bei: *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2492–2495. Reprinted with permission, Copyright 2016, Elsevier Ltd.

* Matthias.Breuning@uni-bayreuth.de

Darstellung des Eigenanteils:

Bei diesem Projekt habe ich sowohl die Syntheseplanung mit koordiniert als auch alle Versuche durchgeführt. Bei der Synthese eines Liganden wurde ich von Alexander Krimalowski im Rahmen seiner Bachelorarbeit unterstützt. Die Veröffentlichung wurde von Prof. Dr. Matthias Breuning und mir verfasst.

Eigenanteil: ca. 90%

7. Publikationen

7.1 Flexible and Modular Syntheses of Enantiopure 5-cis-Substituted Prolinamines from L-Pyroglutamic Acid

575

Synthesis

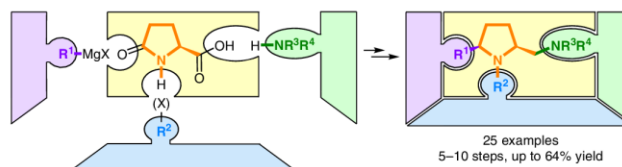
F. Prause et al.

Paper

Flexible and Modular Syntheses of Enantiopure 5-cis-Substituted Prolinamines from L-Pyroglutamic Acid

Felix Prause
Johannes Kaldun
Benjamin Arensmeyer¹
Benedikt Wennemann²
Benjamin Fröhlich¹
Dagmar Schamagel
Matthias Breuning*

Organic Chemistry Laboratory, University of Bayreuth,
Universitätsstraße 30, 95447 Bayreuth, Germany
matthias.breuning@uni-bayreuth.de



Received: 12.09.2014
Accepted after revision: 23.10.2014
Published online: 27.11.2014
DOI: 10.1055/s-0034-1379457; Art ID: ss-2014-t0562-op

Abstract A wide range (25 examples) of 5-cis-substituted prolinamines is prepared in five to ten steps starting from cheap L-pyroglutamic acid. Three routes, differing mainly in the order of introduction of the substituents at the 5-cis position, the pyrrolidine nitrogen atom, and the exocyclic amino function, are successfully developed.

Key words amines, ligands, stereoselective synthesis, pyrrolidines, prolinamines

Proline-derived amino alcohols and diamines have found manifold applications in asymmetric catalysis. Some prominent examples are Corey's bicyclic CBS catalyst **1** (Figure 1), nowadays routinely used in enantioselective ketone reductions,³ Jørgensen's diarylprolinol silyl ether **2**, a standard chiral organocatalyst,⁴ Soai's tertiary amino alcohol **3**, one of the first chiral ligands for enantioselective additions of diorganozinc reagents to aldehydes,⁵ and Gong's isoborneol-substituted diamine **4**, which gives excellent enantioselectivities in copper-catalyzed Henry reactions.⁶ All these compounds gain their high stereodiscriminating abilities from the rigid bi- or oligocyclic nature of the immediately formed reactive species, which, in return, is defined by the privileged prolinol or prolinamine skeleton. Surprisingly, no attention in asymmetric catalysis has as yet been paid to proline derivatives possessing an additional substituent at the 5-cis position, although such a substituent might further enhance the level of chirality transfer.

In the course of our studies on conformationally rigid ligands,⁷ we became interested in prolinamines of general structure **5** and their performance in enantioselective catalysis. Due to their close structural relationship to diamine **4**,

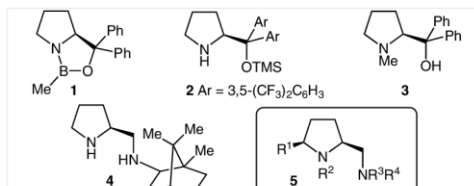
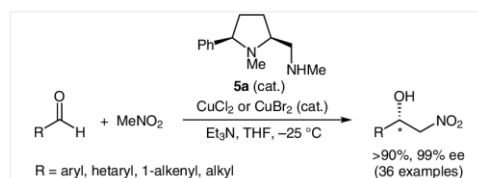


Figure 1 The privileged proline derived ligands **1–4**^{3–6} and the new 5-cis-substituted prolinamines **5**

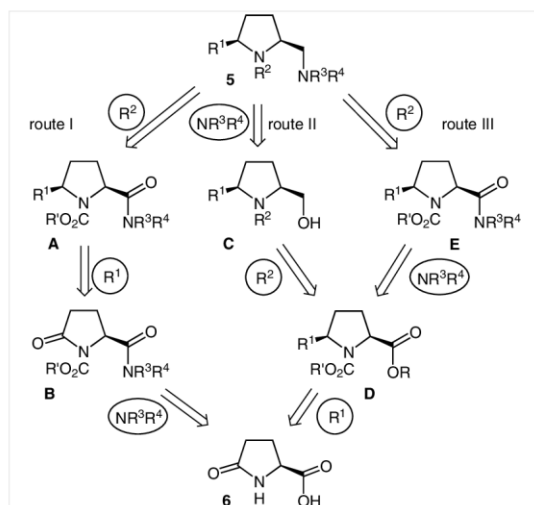
we tested these compounds in copper(II)-catalyzed Henry reactions.^{8,9} Indeed, the simple diamine **5a**, which possesses a 5-cis-phenyl group, proved to be an excellent chiral ligand (Scheme 1).¹⁰ Extremely high asymmetric inductions of 99% ee were obtained with a wide range of aromatic, heteroaromatic, vinylic, and aliphatic aldehydes (36 examples), thus making diamine **5a** superior to all the other chiral ligands examined so far in this type of reaction. Encouraged by this success, we decided to study in more detail this interesting, but almost unknown class¹¹ of diamines **5**, and therefore we had to develop efficient and modular routes for their preparation.



Scheme 1 Enantioselective Henry reactions catalyzed by the prolinamine-copper(II) complexes $[\text{CuX}_2\text{-5a}]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$)¹⁰

Synthetic Routes

An important precondition for our planned synthesis of various prolinamines **5** was the elaboration of effective strategies (Scheme 2), which permit a flexible screening of the substituent R^1 at the 5-*cis* position, R^2 at the pyrrolidine nitrogen atom, and R^3R^4 at the exocyclic amino function. Based on literature protocols on the conversion of carbamate-protected pyroglutamic esters into 5-*cis*-substituted proline esters,^{12,13} we focused on three major routes (I–III) that all start from cheap L-pyroglutamic acid (**6**), but differ in the order of the introduction of the R^1 – R^4 moieties. Route I is characterized by an early-stage installment of the NR^3R^4 group via an amide (**6** → **B**), an intermediate attachment of R^1 (**B** → **A**), and a final incorporation of R^2 (**A** → **5**). In route II, by contrast, R^1 is introduced first (**6** → **D**), then R^2 (**D** → **C**), and NR^3R^4 last by hydroxyl–amine exchange (**C** → **5**). Route III also proceeds via the ester **D**, but the NR^3R^4 moiety is installed via amidation (**D** → **E**) before R^2 (**E** → **5**). All three routes offer distinct advantages with respect to the substituent to be varied. While the synthetic work is minimized in route I for a screening of R^1 and R^2 , route II seems to be well suited for a broad variation of the amino function NR^3R^4 since it can be introduced in the very last step. Route III provides a welcome alternative to route II, in particular if the NR^3R^4 moiety cannot be introduced last due to compatibility reasons.

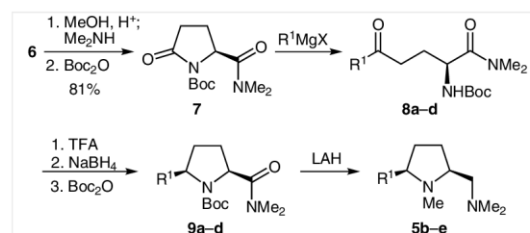


Scheme 2 Envisioned synthetic routes I–III

Route I

Our initial investigations were aimed at a fast screening of the 5-*cis* substituent R^1 , for which route I was envisaged, and methyl groups were chosen as the R^2 – R^4 groups in or-

der to keep the system as simple as possible (Scheme 3 and Table 1). The required precursor, the *N*-*tert*-butoxycarbonyl-protected dimethyl amide **7**, was prepared in two steps and in a good 81% yield by esterification of L-pyroglutamic acid (**6**) with methanol, in situ amidation with dimethylamine, and *N*-*tert*-butoxycarbonyl protection. Four different aryl substituents R^1 were introduced in analogy to known sequences on pyroglutamic esters.^{12,13} Treatment of **7** with a slight excess of the respective Grignard reagent (R^1MgX) afforded the amino ketones **8a–d** in acceptable to good yields (43–76%). The subsequent three-step cyclizations of **8a–d** (*N*-Boc deprotection with concomitant imine formation, reduction of the intermediate Δ^1 -pyrrolidine, and reintroduction of the *N*-Boc protection) were accomplished in one pot without isolation of the intermediates, giving the prolinamides **9a–c**¹⁴ in good yields (76–90%). The *cis* selectivities in the reductive cyclization step were pleasing (*dr* ≥85:15),¹⁵ even with cheap sodium borohydride as the reductant.¹⁶ Solely for the 1-naphthyl derivative **9d**, the *cis* selectivity dropped to 70:30,¹⁵ which explains the low 56% yield of the isolated product. The *tert*-butoxycarbonyl group was reattached to the pyrrolidine nitrogen atom for two reasons: (1) it facilitates significantly the chromatographic purification, and (2) it serves as the precursor for an *N*-methyl group. The final reduction of compounds **9a,b,d** with lithium aluminum hydride at reflux temperature delivered the desired diamines **5b,c,e** in excellent ≥85% yields. In the case of **9c**, however, partial defluorination of the aryl trifluoromethyl groups occurred, leading to an inseparable mixture.



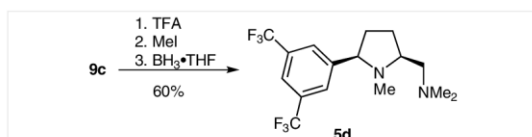
Scheme 3 Route I: three-step cyclization

Table 1 Yields of Compounds **8**, **9** and **5** Prepared According to Scheme 3

Entry	R^1	Yield of 8 (%)	Yield of 9 (%) ^a	Yield of 5 (%)
1	Ph	72 (8a)	76 (9a)	85 (5b)
2	4-MeOC ₆ H ₄	55 (8b)	90 (9b)	97 (5c)
3	3,5-(F ₃ C) ₂ C ₆ H ₃	76 (8c)	85 (9c)	– ^b (5d)
4	1-naphthyl	43 (8d)	56 (9d)	87 (5e)

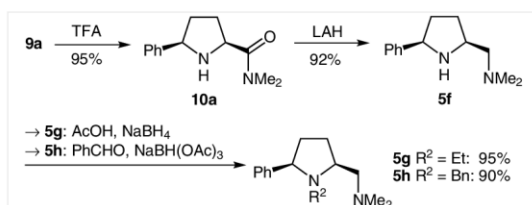
^a Yield of isolated pure *cis* diastereomer.^b Inseparable mixture of **5d** and partially defluorinated derivatives.

In order to prevent the unwanted fluoride–hydride exchange, we elaborated a milder, stepwise route for the conversion of **9c** into **5d** (Scheme 4). After N-deprotection of **9c** with trifluoroacetic acid and methylation of the pyrrolidine nitrogen atom, the amide function was reduced with borane–tetrahydrofuran complex in refluxing tetrahydrofuran. This sequence provided the diamine **5d** in an overall 60% yield without the formation of any defluorinated by-products.



Scheme 4 Preparation of diamine **5d** from **9c**

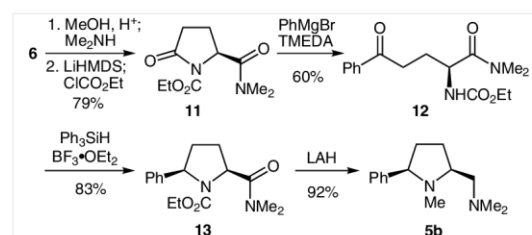
The possibility of a last-step variation of the substituent R^2 at the pyrrolidine nitrogen was demonstrated on the 5-phenyl derivative **9a** (Scheme 5). N-Deprotection with trifluoroacetic acid afforded amide **10a**, which was reduced with lithium aluminum hydride to give diamine **5f**¹⁴ in 87% yield over two steps. Reductive amination of **5f** with benzaldehyde–sodium triacetoxyborohydride [PhCHO–NaBH(OAc)₃] provided the *N*-benzyl derivative **5h** in a good 90% yield, while the analogous ethylation failed to give sufficient product formation. With the reagent combination acetic acid–sodium borohydride,¹⁷ however, the *N*-ethylated prolinamine **5g** was obtained in a high 95% yield.



Scheme 5 Route I: variation of R^2

It was envisaged that a further shortening of this approach to diamines **5** might be possible by using a variant of Martin's procedure,¹⁸ in which a two-step protocol is described for the introduction of 5-*cis* substituents to *N*-ethoxycarbonyl-protected pyroglutamic esters. We explored this route for the synthesis of diamine **5b** (Scheme 6). The preparation of the required amide **11** was first met with some difficulties. After conversion of L-pyroglutamic acid (**6**) into the corresponding dimethyl amide, all attempts to attach the ethoxycarbonyl group to the lactam function under standard conditions (ethyl chloroformate, weak base such as Et₃N)¹⁹ failed to give acceptable yields of **11**, due to fast decomposition of the chloroformate.^{19a} This problem was overcome by quantitative deprotonation with

lithium hexamethyldisilazide and subsequent trapping with ethyl chloroformate, which delivered amide **11** in an overall yield of 79% from **6**. Addition of phenylmagnesium bromide in the presence of *N,N,N'*-tetramethylethylenediamine (TMEDA),²⁰ which is required to suppress competing attack on the carbamate group,¹⁸ afforded the ring-opened ketone **12** in 60% yield. The following reductive one-step cyclization with triphenylsilane–boron trifluoride–diethyl ether complex (Ph₃SiH–BF₃·OEt₂) provided the pyrrolidine amide **13** with excellent *cis* selectivity (initial dr >95:5).¹⁵ Final global reduction with lithium aluminum hydride delivered the desired diamine **5b** in overall just five steps and 36% yield from **6**. Compared to the synthesis of **5b** using the three-step cyclization (cf. Scheme 3 and Table 1, entry 1: seven steps, 38% overall yield), this route is shorter by two steps, but the requisite ethoxycarbonyl protecting group makes the synthesis more laborious (anhydrous conditions for ethyl chloroformate attachment, Grignard–TMEDA adducts for addition)²⁰ and restricts the chemical flexibility (harsher conditions for carbamate cleavage).²¹

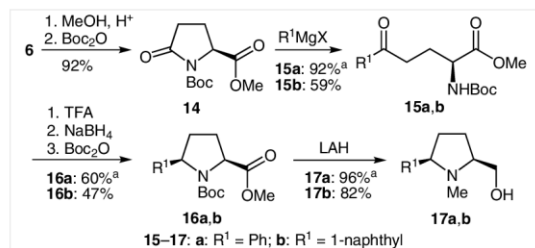


Scheme 6 Route I: one-step cyclization

Route II

In route II, prolinols of general type **C** (see Scheme 2) are required as the precursors for the last-step variation of the exocyclic amino group NR^3R^4 by hydroxyl–amine exchange. The two 5-*cis*-aryl derivatives **17a** and **17b** were prepared as outlined in Scheme 7, starting from L-pyroglutamic acid (**6**), which was converted in a high 92% yield into the known pyroglutamate **14**²² by esterification and subsequent *N*-*tert*-butoxycarbonyl protection. Applying the four-step sequence^{12,13,16} that had already been successfully used in route I, delivered the prolines **16a**¹⁰ and **16b**²³ in 51% and 26% overall yields, albeit with a lower *cis* preference in the cyclization step (dr = 70:30 and 50:50, respectively),¹⁵ compared to the analogous reaction on the corresponding dimethyl amides **7** (dr = 85:15 and 70:30, respectively, cf. Scheme 3). Interestingly, a partial diastereomer-differentiating *N*-*tert*-butoxycarbonyl protection was observed for the phenyl-substituted intermediate. With just a slight excess of di-*tert*-butyl dicarbonate, the *cis/trans* ratio increased from 70:30 to 85:15 in **16a**, presumably since the pyrrolidine nitrogen atom in the *cis* isomer is more freely accessible than in the *trans* isomer. Global reduction of

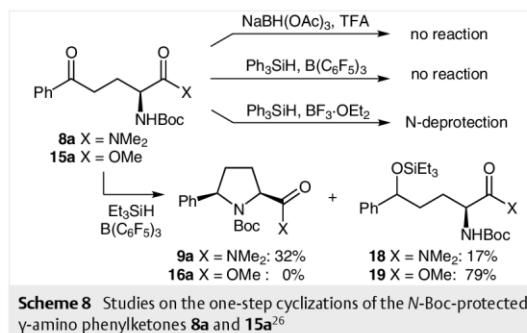
16a,b with lithium aluminum hydride in refluxing tetrahydrofuran afforded the 5-*cis*-aryl-substituted prolinols **17a,b** in good yields (82–96%), and in diastereomerically pure form after purification.



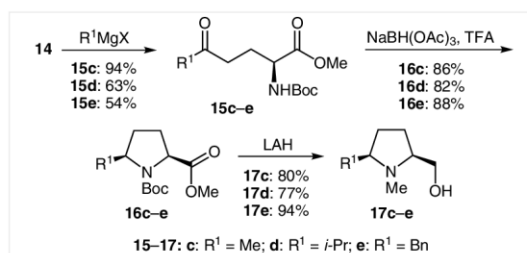
Scheme 7 Route II: synthesis of the prolinol precursors **17a,b**.^{23a} Data taken from ref. 10.

At this point we focused on bypassing the uneconomic *N*-*tert*-butoxycarbonyl removal and reattachment steps, which was a necessary part of the standard three-step cyclizations^{12,13} of *N*-*tert*-butoxycarbonyl-protected α -amino δ -oxo esters. Literature protocols describing more efficient one-step reductive cyclizations are rare; there is a single report from McDermott et al. on the triacetoxymethyl-trifluoroacetic acid [NaBH(OAc)₃-TFA] mediated ring closure of an alkynyl derivative of **15**.²⁴ and there are two reports on triphenylsilane-tris(pentafluorophenyl)borane [Ph₃SiH-B(C₆F₅)₃] induced cyclizations of alkyl derivatives of **15**.²⁵ We applied these two sets of conditions to the phenyl-substituted model substrates **8a** and **15a** (Scheme 8), but no reaction was observed. The reactivity of the latter phenyl ketones is apparently significantly reduced compared to the alkyl and alkynyl examples. The attempted reductive cyclizations of **8a** and **15a** with triphenylsilane in the presence of boron trifluoride-diethyl ether complex as a stronger Lewis acid resulted, as expected, in a quantitative loss of the *N*-*tert*-butoxycarbonyl group. Some success was achieved with the less bulky silane, triethylsilane. Treatment of the amide **8a** with triethylsilane-tris(pentafluorophenyl)borane [Et₃SiH-B(C₆F₅)₃] afforded a 2:1 mixture of the desired prolinamide **9a** (32% yield) and the non-cyclized, silylated alcohol **18** (17% yield).²⁶ In the case of ester **15a**, however, no corresponding product **16a** was detected; only the carbonyl hydrosilylation product **19** was formed in 79% yield.²⁶

While all attempts on single-step cyclizations of aryl substituted *N*-*tert*-butoxycarbonyl α -amino δ -oxo esters and amides failed, we were successful in developing such a procedure for aliphatic derivatives (Scheme 9). The amino ketone precursors **15c-e** (R¹ = Me,²⁷ *i*-Pr, Bn), which were prepared in acceptable to high yields by treatment of compound **14** with the respective Grignard reagents at -40 °C, readily cyclized upon treatment with triacetoxymethyl-trifluoroacetic acid in ethyl acetate (McDermott con-



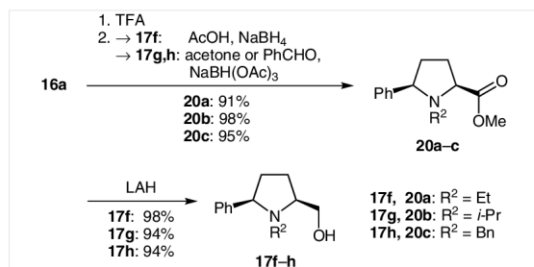
ditions).²⁴ The resulting *N*-*tert*-butoxycarbonyl-protected pyrrolidines **16c-e**^{23,28,29} were isolated in good 82–88% yields and with pleasing *cis* selectivities (initial dr >85:15).¹⁵ Thus, this reagent combination permits the efficient synthesis of 5-*cis*-alkyl prolines without the need of any *N*-deprotection-reprotection steps. Final reduction of pyrrolidines **16c-e** delivered the prolinols **17c-e** in 77–94% yields.



Scheme 9 Route II: synthesis of the prolinol precursors **17c-e**.²³

Variation of the substituent R² on the pyrrolidine nitrogen atom was accomplished using the 5-phenyl-substituted ester **16a** (Scheme 10). *N*-Deprotection with trifluoroacetic acid followed by reductive amination with acetic acid-sodium borohydride, acetone-sodium triacetoxymethylborohydride, and, respectively, benzaldehyde-sodium triacetoxymethylborohydride delivered the *N*-ethyl, *N*-isopropyl and *N*-benzyl pyrrolidine esters **20a-c** in excellent 91–98% yields over two steps. Reduction with lithium aluminum hydride provided the prolinols **17f-h** in ≥94% yield.

The final hydroxyl-amine exchange on the prolinols **17a-h** was put into practice by activation of the alcohol function as a mesylate, and subsequent treatment of the crude intermediate with an excess of the respective amine (Table 2).³⁰ A set of 18 5-*cis*-substituted prolinamines **5** was thus prepared by amination with ammonia (→ **5i-m**), methylamine (→ **5a**,¹⁰ **5n-p**), dimethylamine (→ **5b,e,q-s**), and other secondary amines such as diethylamine, pyrrolidine, piperidine, and methyl benzylamine (→ **5t-w**). The product formation in this two-step sequence was generally

Scheme 10 Route II: variation of the substituent R²

high, irrespective of the attached substituents R¹ and R², but the high polarity of the resulting products made their purification difficult, which explains the mediocre isolated yields of some of the products. In the case of the 5-methyl and 5-isopropyl derivatives **5k,l,q,r**, additional problems arose due to their high volatility.

Table 2 Route II: Variation of the Exocyclic Amino Group NR³R⁴

Entry	17	R ¹	R ²	5	NR ³ R ⁴	Yield (%) ^a
1	a	Ph	Me	i	NH ₂	85
2	b	1-naphthyl	Me	j	NH ₂	49
3	c	Me	Me	k	NH ₂	24
4	d	<i>i</i> -Pr	Me	l	NH ₂	48
5	e	Bn	Me	m	NH ₂	32
6	a	Ph	Me	a	NHMe	75 ^b
7	f	Ph	Et	n	NHMe	84
8	g	Ph	<i>i</i> -Pr	o	NHMe	77
9	h	Ph	Bn	p	NHMe	77
10	a	Ph	Me	b	NMe ₂	65
11	b	1-naphthyl	Me	e	NMe ₂	54
12	c	Me	Me	q	NMe ₂	18
13	d	<i>i</i> -Pr	Me	r	NMe ₂	23
14	e	Bn	Me	s	NMe ₂	44
15	a	Ph	Me	t	NEt ₂	40
16	a	Ph	Me	u	pyrrolidinyl	52
17	a	Ph	Me	v	piperidinyl	51
18	a	Ph	Me	w	NMeBn	73

^a Yields not optimized.^b Data taken from ref. 10.

Route III

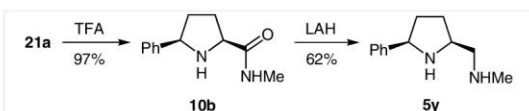
Route III also proceeded via the *N*-*tert*-butoxycarbonyl-protected methyl esters **16**, but the NR³R⁴ substituents were introduced by amidation and the reductions to give the amines were performed as the last step (Table 3). After saponification of **16a** (R¹ = Ph), **16c** (R¹ = Me), and **16d** (R¹ = *i*-Pr) with lithium hydroxide (LiOH) in ethanol, the resulting crude acids were activated with pivaloyl chloride (PvCl) to give unsymmetric anhydrides, which were trapped in situ with the respective amines (methylamine, dimethylamine, pyrrolidine, and methyl benzylamine) to give the corresponding amides **9a** and **21a-e**³¹ in high yields of 82–95%. Reductions with lithium aluminum hydride were uneventful and delivered the amines **5a,b,q,u,w,x** as the major products in 74–98% yields. Smaller amounts of by-products, which were formed in the reductions of the secondary amides **21a,b**, were easily removed by column chromatography. This provided a distinct advantage over route II, where the removal of the excess amine, as required for the hydroxyl-amine exchange, from the polar diamines **5** was more laborious. In the cases of the prolinamines **5q** and **5u**, which were also prepared via route II from the esters **16c** and **16a** in low 14% and 50% overall yields (see Schemes 7 and 9 and Table 2), the overall yields could be significantly increased to 86% and 80%, respectively, by using route III.

Table 3 Route III: Introduction of the NR³R⁴ Group via Amides

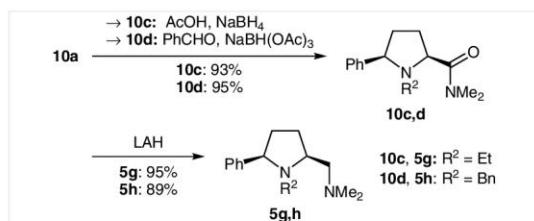
Entry	16	R ¹	NR ³ R ⁴	Yield of 21, 9a (%)	Yield of 5 (%)
1	a	Ph	NHMe	86 (21a)	82 (5a)
2	d	<i>i</i> -Pr	NHMe	82 (21b)	74 (5x)
3	a	Ph	NMe ₂	92 (9a)	85 (5b) ^a
4	c	Me	NMe ₂	88 (21c)	98 (5q)
5	a	Ph	pyrrolidinyl	82 (21d)	98 (5u)
6	a	Ph	NMeBn	95 (21e)	84 (5w)

^a Identical to Table 1, entry 1.

The preparation of the diamine **5y**, in which the pyrrolidine nitrogen atom is unsubstituted, is shown in Scheme 11. N-Deprotection of the amide **21a** with trifluoroacetic acid and reduction of the resulting product **10b** with lithium aluminum hydride afforded **5y** in 60% overall yield. It should be noted that this compound would presumably not be accessible via route II since the secondary NH function would prohibit the required selective mesylation of the alcohol (cf. Table 2, R² would be H).

Scheme 11 Synthesis of the secondary diamine **5y**

Variations of the substituent R^2 were carried out on the secondary amide **10a** (Scheme 12), which was prepared from **9a** according to Scheme 5. Reductive aminations delivered the amides **10c** and **10d**, which were reduced to give the corresponding amines **5g** and **5h** in 85–88% yields over two steps. This sequence provides a welcome alternative to that shown in Scheme 5, in which the reduction step precedes the reductive amination.

Scheme 12 Route III: variation of the substituent R^2

Conclusions

Each of the discussed approaches to 5-*cis*-substituted prolinamines of general type **5** includes three key sequences, the installment of the 5-*cis* substituent R^1 via a Grignard addition–recyclization protocol, the introduction of R^2 by direct reduction of the protecting group ($R^2 = \text{Me}$) or by N-deprotection–reductive amination, and the attachment of the exocyclic NR^3R^4 group, either by amidation or by amination. The major difference is the order of introduction, which directly couples the usefulness of a route with the envisioned substituent pattern.

Route I (order of substituent introduction: NR^3R^4 first, then R^1 , and R^2 last) is well suited for a rapid screening of R^1 and R^2 substituents under the premise of a given NR^3R^4 group. Moreover, the short nature of this approach (seven to nine steps, or in just five steps by using Martin's one-step cyclization) in combination with the good diastereoselectivities in the cyclization step makes this route particularly attractive for the large-scale synthesis of a given target prolinamine **5**. Route II (order of substituent introduction: R^1 first, then R^2 , and NR^3R^4 last) offers the advantage of variation of the NR^3R^4 substituent in the final step. With the vast number of commercially available amines, this approach provides a simple access to a plethora of derivatives. In route III (order of substituent introduction: R^1 first, then NR^3R^4 , and R^2 last), an amide reduction is performed as the last step, which normally delivers the diamine **5** with high purity, thus avoiding the need for a time-consuming purifi-

cation of the polar final products. Furthermore, due to the introduction of NR^3R^4 as an amide, this approach also permits the synthesis of derivatives that are not accessible by route II, without the use of additional protecting groups.

In addition, it was shown for the first time that aliphatic, *N*-*tert*-butoxycarbonyl-protected α -amino δ -oxo esters can be cyclized directly into the corresponding 5-*cis*-alkyl prolines by using triacetoxyborohydride–trifluoroacetic acid. Thus, *N*-*tert*-butoxycarbonyl removal and reattachment steps, which are required under the standard cyclization conditions, are made redundant.

In summary, we have developed three routes (I–III) toward the novel and interesting class of 5-*cis*-substituted prolinamines **5**. Starting from L-pyrogutamic acid (**6**), the diamines **5** were prepared in five to ten steps, depending on the route and the substitution pattern chosen, and in up to 64% yield (diamine **5q**). The practicality, applicability and modular nature of the approaches have been demonstrated by the synthesis of 25 different diamines **5**, which possess a wide variety of different substituents R^1 – R^4 . The now possible rapid access to tailor-made derivatives will permit further investigations on the potential of the diamines **5** as chiral ligands in asymmetric catalysis.

All reactions with moisture-sensitive reagents were carried out under an argon atmosphere in anhydrous solvents, which were prepared using standard procedures.³² Petroleum ether (PE) refers to the fraction boiling in the 60–80 °C range. Commercially available reagents (highest quality available) were used as received. Reactions were monitored by thin-layer chromatography on precoated silica gel (Macherey–Nagel, Alugram SIL G/UV254). Spots were made visual under UV light (254 nm) or by staining with aqueous KMnO_4 , vanillin, or ceric ammonium molybdate. Silica gel (Macherey–Nagel, particle size 40–63 μm) was used for column chromatography. Melting points were measured on a Stuart SMP10 digital or a Büchi M-565 melting point apparatus and are uncorrected. Optical rotations were recorded on a Jasco P-1020 polarimeter (10 cm cell). Infrared spectra were recorded on a Jasco FT-IR-410 or a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer. NMR spectra were obtained using a Bruker Avance 300, a Bruker Avance 400, or a Bruker Avance III HD 500 instrument, and were calibrated using the residual non-deuterated solvent as an internal reference. The peak assignments in the ^1H and ^{13}C NMR spectra were made on the basis of 2D NMR methods (COSY, HSQC, HMBC). High-resolution mass spectrometry was performed on a Bruker Daltonics microTOF focus mass spectrometer using ESI (electrospray ionization).

The syntheses of compounds **5b**, **5f**, and **5h** according to route I, **5l** and **5n** according to route II, and of **5u** according to route III are described here as representative examples. See the Supporting Information for the syntheses of all other compounds.

(*S*)-*tert*-Butyl 2-(Dimethylcarbamoyl)-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate (**7**)

A solution of (*S*)-pyrogutamic acid (**6**) (15.0 g, 116 mmol) and $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (663 mg, 3.49 mmol) in anhydrous MeOH (150 mL) was heated at reflux temperature for 24 h. Gaseous Me_2NH was bubbled through the solution at r.t. for 6 h (the volume of the solution increased by ca. 25 mL) and the stoppered flask was stirred at r.t. for 48

h. The solvent and excess Me_2NH were carefully removed under reduced pressure to give the crude amide (17.4 g) as yellowish oil that solidified upon standing. This material was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (200 mL) and Boc_2O (30.3 g, 139 mmol), Et_3N (19.3 mL, 15.3 g, 151 mmol) and DMAP (709 mg, 5.80 mmol) were added at r.t. After stirring for 24 h, the reaction mixture was quenched with sat. aq. NH_4Cl (200 mL) and the layers were separated. The aq. layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×200 mL) and the combined organic layers washed with brine (200 mL), dried over MgSO_4 , and evaporated. Flash chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 -MeOH, 100:0 \rightarrow 95:5) delivered the product **7** (24.0 g, 93.6 mmol, 81%) as a yellowish resin, which crystallized upon standing to give a slightly yellow solid.

Mp 86–89 °C; $[\alpha]_D^{21}$ –35.8 (c 1.04, MeOH); R_f = 0.34 (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5).

IR (ATR): 2977, 2937, 1771, 1648, 1365, 1305, 1285, 1251, 1146, 1021, 840 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.46 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.87 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.22 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.42 (ddd, J = 17.4, 9.5, 3.0 Hz, 1 H, 4-*HH*), 2.70 (ddd, J = 17.4, 10.3, 9.8 Hz, 1 H, 4-*HH*), 2.98 (s, 3 H, NCH_3), 3.08 (s, 3 H, NCH_3), 4.92 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1 H, 2-*H*).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.4 (C-3), 28.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 31.4 (C-4), 36.0 (NCH_3), 36.8 (NCH_3), 56.4 (C-2), 83.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 149.8 (1- CO_2), 170.7 (2-CON), 173.8 (C-5).

HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$: 279.1315; found: 279.1316.

(5)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-*N,N*-dimethyl-5-oxo-5-phenylpentanamide (8a)

PhMgBr (12.1 mL, 1.0 M in THF, 12.1 mmol) was added at –20 °C to a solution of the 5-oxopyrrolidine **7** (3.00 g, 11.7 mmol) in anhydrous THF (80 mL) and the mixture was allowed to warm to r.t. overnight. Sat. aq. NH_4Cl (50 mL) was added and the layers were separated. The aq. layer was extracted with EtOAc (3×50 mL), and the combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent under reduced pressure and column chromatography (silica gel, PE - EtOAc , 1:2 \rightarrow 0:1) afforded the amino ketone **8a** (2.82 g, 8.42 mmol, 72%) as a colorless solid.

Mp 74–77 °C; $[\alpha]_D^{22}$ +0.3 (c 1.00, MeOH); R_f = 0.31 (Et_2O).

IR (ATR): 3349, 2974, 2931, 1702, 1678, 1645, 1492, 1365, 1163, 1050, 688 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.37 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.82 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.22 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.95 (s, 3 H, NCH_3), 2.96 (m, 1 H, 4-*HH*), 3.19 (s, 3 H, NCH_3), 3.20 (m, 1 H, 4-*HH*), 4.71 (m, 1 H, 2-*H*), 5.53 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, NH), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, Ph-H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, Ph-H), 7.94 (d, J = 7.4 Hz, 2 H, Ph-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 27.4 (C-3), 28.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 33.8 (C-4), 35.8 (NCH_3), 37.2 (NCH_3), 49.7 (C-2), 79.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 128.1, 128.6, 133.1 (CH-Ph), 137.1 (C_q-Ph), 155.8 (NCO_2), 172.0 (C-1), 199.4 (C-5).

HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$: 357.1785; found: 357.1786.

(2*S*,5*R*)-*tert*-Butyl 2-(Dimethylcarbamoyl)-5-phenylpyrrolidine-1-carboxylate (9a)

A solution of the amino ketone **8a** (1.64 g, 4.92 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (50 mL) was treated at r.t. with TFA (7.50 mL, 11.1 g, 97.4 mmol) and stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting orange oil was diluted five times with CH_2Cl_2 (30 mL) and evaporated again, in order to remove excess TFA. NaBH_4 (279 mg, 7.38 mmol) was slowly added at 0 °C to a solu-

tion of the residue in MeOH (80 mL). The solvent was removed after stirring overnight at r.t. The resulting orange oil was diluted four times with MeOH (35 mL) and evaporated again. The residue was suspended in anhydrous CH_2Cl_2 (100 mL) and Et_3N (1.03 mL, 747 mg, 7.38 mmol), Boc_2O (1.61 g, 7.38 mmol) and DMAP (30.1 mg, 246 μmol) were added at r.t. After stirring for 1 d, sat. aq. NH_4Cl (100 mL) was added and the layers were separated. The aq. layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×50 mL) and the combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent and column chromatography (silica gel, PE - EtOAc , 2:1 \rightarrow 1:2) afforded the pyrrolidine amide **9a**¹⁴ (1.19 g, 3.74 mmol, 76%) as a slightly yellowish oil.

$[\alpha]_D^{21}$ +35.8 (c 0.60, CH_2Cl_2); R_f = 0.50 (EtOAc).

IR (ATR): 2974, 1689, 1655, 1389, 1362, 1155, 729, 700 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (70:30 mixture of rotamers) = 1.10 [s, 6.4 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.39 [s, 2.6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.97 (m, 1.3 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.14 (m, 1.7 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.28 (m, 1 H, 3-*HH*), 3.04 (s, 3 H, NCH_3), 3.12 (s, 0.9 H, NCH_3), 3.15 (s, 2.1 H, NCH_3), 4.68 (m, 1 H, 2-*H*, 5-*H*), 4.80 (m, 0.7 H, 2-*H*), 4.95 (m, 0.3 H, 5-*H*), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1 H, Ph-H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, Ph-H), 7.74 (d, J = 7.3 Hz, 2 H, Ph-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (mixture of rotamers) = 28.2, 28.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.7, 28.9 (C-3), 34.8, 35.9 (C-4), 36.3, 37.2 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 58.0, 62.5 (C-5), 63.6 (C-2), 79.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 126.6, 127.0, 128.1, 128.4 (CH-Ph), 144.6 (C_q-Ph), 154.8 (1- CO_2), 172.6 (2-CON).

HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$: 319.2016; found: 319.2018.

(2*S*,5*R*)-2-(Dimethylaminomethyl)-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (5b)

LAH (3.84 mL, 2.0 M in THF, 7.69 mmol) was added at 0 °C to a solution of amide **9a** (408 mg, 1.28 mmol) in anhydrous THF (18 mL). After 1 h, the reaction mixture was heated at reflux temperature overnight. The solution was diluted with Et_2O (25 mL) and treated with sat. aq. Na_2SO_4 until H_2 evolution ceased. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite® and the filter cake was washed thoroughly (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1, 300 mL). Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 -MeOH, 90:10) delivered diamine **5b** (238 mg, 1.09 mmol, 85%) as a slightly yellowish oil.

$[\alpha]_D^{29}$ +20.1 (c 1.00, MeOH); R_f = 0.26 (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1).

IR (ATR): 2943, 2765, 1454, 1155, 1032, 850, 754, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.70 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.04 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.18 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.30 [s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.37 (dd, J = 12.0, 8.2 Hz, 1 H, 2-*H*), 2.52 (m, 2 H, 2- CH_2), 3.24 (m, 1 H, 5-*H*), 7.22 (m, 1 H, Ph-H), 7.30 (m, 2 H, Ph-H), 7.35 (m, 2 H, Ph-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 29.5 (C-3), 34.0 (C-4), 39.7 (1- CH_3), 46.6 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 64.7 (C-2), 65.3 (2- CH_2), 72.7 (C-5), 127.0, 127.5, 128.4 (CH-Ph), 143.9 (C_q-Ph).

HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2$: 219.1856; found: 219.1858.

(2*S*,5*R*)-*N,N*-Dimethyl-5-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (10a)

A solution of amide **9a** (1.21 g, 3.80 mmol) in CH_2Cl_2 (38 mL) was treated with TFA (5.86 mL, 8.67 g, 76.0 mmol) and stirred overnight at r.t. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting oil was diluted five times with CH_2Cl_2 (20 mL) and evaporated again, in order to remove excess TFA. The residue was filtered through a pad of basic alumina [activity I, CH_2Cl_2 -MeOH- NH_3 (aq, 25%), 90:9:1] to give amide **10a** (790 mg, 3.62 mmol, 95%) as a yellowish solid.

Mp 106–109 °C; $[\alpha]_D^{22}$ –37.7 (c 0.50, MeOH); R_f = 0.48 (CH₂Cl₂–MeOH, 9:1).

IR (ATR): 3288, 2952, 2924, 1629, 1397, 1091, 870, 760, 704 cm^{–1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.70 (m, 1 H, 4-HH), 1.92 (m, 1 H, 3-HH), 2.20 (m, 2 H, 3-HH, 4-HH), 2.89 (br s, 1 H, NH), 3.01 (s, 3 H, NCH₃), 3.05 (s, 3 H, NCH₃), 4.10 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 7.25 (m, 1 H, Ph-H), 7.33 (m, 2 H, Ph-H), 7.47 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 31.4 (C-3), 34.8 (C-4), 36.0, 36.6 [N(CH₃)₂], 58.6 (C-2), 64.5 (C-5), 127.0, 127.3, 128.6 (CH-Ph), 142.8 (C_q-Ph), 174.1 (2-CON).

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₁₉N₂O: 219.1492; found: 219.1493.

(2S,5R)-2-(Dimethylaminomethyl)-5-phenylpyrrolidine (5f)

Amide **10a** (960 mg, 4.40 mmol) was dissolved in THF (70 mL) and LAH (13.2 mL, 1.0 M in THF, 13.2 mmol) was added at 0 °C. After 1 h, the mixture was heated at reflux temperature overnight. The solution was diluted with Et₂O (30 mL) and treated with sat. aq Na₂SO₄ until H₂ evolution had ceased. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite® and the filter cake was rinsed with CH₂Cl₂–MeOH (9:1, 300 mL). Evaporation of the solvent and filtration through a pad of basic alumina (activity I, PE–EtOAc, 1:0 → 0:1) provided diamine **5f**¹⁴ (825 mg, 4.04 mmol, 92%) as a yellowish oil.

$[\alpha]_D^{21}$ +13.4 (c 1.00, MeOH); R_f = 0.21 (CH₂Cl₂–MeOH–Et₃N, 90:10:1).

IR (ATR): 3500–3100, 2942, 2765, 1454, 1263, 1098, 1038, 845, 754, 698 cm^{–1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.59 (m, 1 H, 3-HH), 1.73 (m, 1 H, 4-HH), 2.02 (m, 1 H, 3-HH), 2.17 (m, 1 H, 4-HH), 2.32 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 2.38 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1 H, 2-CHH), 2.47 (dd, J = 12.1, 8.3 Hz, 1 H, 2-CHH), 3.49 (m, 1 H, 2-H), 3.57 (br s, 1 H, NH), 4.25 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1 H, 5-H), 7.22 (m, 1 H, Ph-H), 7.30 (m, 2 H, Ph-H), 7.38 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.0 (C-3), 33.5 (C-4), 46.0 [N(CH₃)₂], 56.4 (C-2), 62.6 (C-5), 65.7 (2-CH₂), 126.8, 127.1, 128.5 (CH-Ph), 143.9 (C_q-Ph).

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₂₁N₂: 205.1699; found: 205.1700.

(2S,5R)-1-Benzyl-2-(dimethylaminomethyl)-5-phenylpyrrolidine (5h)

Benzaldehyde (39.8 μ L, 41.8 mg, 394 μ mol) and AcOH (30.0 μ L, 31.6 mg, 524 μ mol) were added at r.t. to a solution of the amine **5f** (53.6 mg, 262 μ mol) in DCE (0.5 mL). NaBH(OAc)₃ (88.8 mg, 420 μ mol) was added after 10 min and the solution was stirred for 4 h. The mixture was quenched with sat. aq NaHCO₃ (4 mL). The aq layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 \times 3 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent and column chromatography [silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 190:9:1] provided diamine **5h** (69.2 mg, 235 μ mol, 90%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{28}$ +20.3 (c 1.00, MeOH); R_f = 0.15 (EtOAc).

IR (ATR): 3030, 2937, 2815, 2769, 1491, 1452, 1033, 754, 700 cm^{–1}.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.67 (m, 1 H, 4-HH), 1.78 (m, 1 H, 3-HH), 1.98 (m, 3 H, 3-HH, 4-HH, 2-CHH), 2.11 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 2.24 (t, J = 11.1 Hz, 1 H, 2-CHH), 2.96 (m, 1 H, 2-H), 3.45 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, 1-CHH), 3.69 (dd, J = 9.8, 5.6 Hz, 1 H, 5-H), 3.83 (d, J = 13.4 Hz, 1 H, 1-CHH), 7.23 (m, 6 H, Ph-H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, Ph-H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 29.6 (C-3), 34.9 (C-4), 46.3 [N(CH₃)₂], 57.0 (1-CH₂), 60.8 (C-2), 65.9 (2-CH₂), 69.8 (C-5), 126.9, 127.0, 127.6, 128.0, 128.4, 129.8 (CH-Ph), 139.1, 144.4 (C_q-Ph).

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₂₇N₂: 295.2169; found: 295.2170.

(S)-Methyl 2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-6-methyl-5-oxoheptanoate (15d)

i-PrMgBr (5.33 mL, 2.9 M in 2-methyltetrahydrofuran, 15.5 mmol) was added at –40 °C to a solution of the 5-oxopyrrolidine **14**²² (2.51 g, 10.3 mmol) in anhydrous THF (30 mL). After 2 h at –40 °C, sat. aq NH₄Cl (100 mL) was added. The aq layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 200 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure and column chromatography (silica gel, PE–EtOAc, 4:1 → 1:1) delivered **15d** (1.86 g, 6.47 mmol, 63%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25}$ +40.4 (c 0.48, CHCl₃); R_f = 0.52 (PE–EtOAc, 4:1).

IR (ATR): 3500–3250, 2973, 1744, 1707, 1389, 1364, 1200, 1161, 1025, 1013, 757 cm^{–1}.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.04 [d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.05 [d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.39 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 1.85 (m, 1 H, 3-HH), 2.06 (m, 1 H, 3-HH), 2.40–2.63 (m, 3 H, 4-H₂, 6-H), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 4.22 (m, 1 H, 2-H), 5.09 (d, J = 7.4 Hz, 1 H, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.27, 18.29 (C-7, 6-CH₃), 26.5 (C-3), 28.3 [C(CH₃)₃], 36.1 (C-6), 41.0 (C-4), 52.4 (OCH₃), 53.1 (C-2), 80.0 [C(CH₃)₃], 155.5 (NCO₂), 173.0 (C-1), 213.5 (C-5).

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₂₆NO₅: 288.1806; found: 288.1803.

(2S,5R)-1-*tert*-Butyl 2-Methyl 5-Isopropylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (16d)

NaBH(OAc)₃ (1.83 g, 8.64 mmol) was added at 0 °C to a solution of the amino ketone **15d** (1.90 g, 6.61 mmol) in EtOAc (35 mL). After 10 min, TFA (2.20 mL, 3.26 g, 28.6 mmol) was added dropwise over a period of 40 min. The mixture was stirred for 2 h at 0 °C and then overnight at r.t. Sat. aq NaHCO₃ (100 mL) was added and most of the organic solvent was removed under reduced pressure. CH₂Cl₂ (100 mL) was added, the layers were separated and the organic layer was washed with sat. aq NaHCO₃ (2 \times 100 mL). The combined aq layers were re-extracted with CH₂Cl₂ (2 \times 200 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, PE–EtOAc, 6:1) provided **16d** (1.47 g, 5.42 mmol, 82%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{30}$ +40.4 (c 1.00, CHCl₃); R_f = 0.70 (PE–EtOAc, 4:1).

IR (ATR): 2959, 2874, 1754, 1692, 1381, 1364, 1194, 1162, 1103, 929, 769 cm^{–1}.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (60:40 mixture of rotamers) = 0.87 [d, J = 6.7 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 0.94 [d, J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.37 [br s, 5.4 H, C(CH₃)₃], 1.41 [br s, 3.6 H, C(CH₃)₃], 1.70–2.08 [m, 4 H, 3-HH, 4-H₂, CH(CH₃)₂], 2.14 (m, 1 H, 3-HH), 3.59 (m, 0.4 H, 5-H), 3.67 (m, 0.6 H, 5-H), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 4.17 (m, 0.6 H, 2-H), 4.28 (m, 0.4 H, 2-H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (mixture of rotamers) = 18.2, 18.6 [CH(CH₃)₂], 19.9, 20.1 [CH(CH₃)₂], 26.5, 27.5 (C-4), 28.3 [C(CH₃)₃], 29.2 (C-3), 31.3, 31.4 [CH(CH₃)₂], 51.8, 52.0 (OCH₃), 60.0, 60.5 (C-2), 64.1, 64.4 (C-5), 79.8 [C(CH₃)₃], 154.6 (1-CO₂), 173.8, 174.0 (2-CO₂).

HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₁₄H₂₅NO₄Na: 294.1676; found: 294.1673.

(2S,5S)-2-(Hydroxymethyl)-5-isopropyl-1-methylpyrrolidine (17d)
LAH (1.23 g, 32.5 mmol) was added at 0 °C to a solution of ester **16d** (1.47 g, 5.42 mmol) in anhydrous THF (30 mL). The reaction mixture was heated under reflux for 16 h. Aq NaOH (10%, 6 mL) was added at 0 °C and the mixture was stirred for 30 min at r.t. The solids that formed were removed by filtration through a pad of Celite® and the filter cake was rinsed with Et₂O (200 mL). Evaporation of the solvent delivered amino alcohol **17d** (654 mg, 4.16 mmol, 77%) as a slightly yellowish oil.

$[\alpha]_D^{25} +47.0$ (c 2.00, CHCl₃); R_f = 0.70 [CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq, 25%), 80:18:2].

IR (ATR): 3600–3100, 2955, 2871, 2783, 1465, 1385, 1367, 1209, 1032, 963, 755 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.76 [d, J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 0.83 [d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.35–1.85 [m, 5 H, 3-H₂, 4-H₂, CH(CH₃)₂], 2.19 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.30 (m, 1 H, 5-H), 2.48 (m, 1 H, 2-H), 2.94 (br s, 1 H, OH), 3.31 (dd, J = 10.5, 1.9 Hz, 1 H, 2-CHH), 3.58 (dd, J = 10.6, 3.6 Hz, 1 H, 2-CHH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.3 [CH(CH₃)₂], 20.2 [CH(CH₃)₂], 23.8 (C-4), 26.0 (C-3), 29.0 [CH(CH₃)₂], 39.0 (1-CH₃), 61.2 (2-CH₂), 67.1 (C-2), 71.9 (C-5).

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ calcd for C₉H₂₀NO: 158.1539; found: 158.1542.

(2S,5R)-2-(Aminomethyl)-5-isopropyl-1-methylpyrrolidine (5l)

K₂CO₃ (100 mg, 725 μ mol) was added to a solution of the alcohol **17d** (76.0 mg, 483 μ mol) in CH₂Cl₂ (3 mL). The resulting suspension was treated with MsCl (46.8 μ L, 69.2 mg, 604 μ mol) and stirred overnight. Aq NH₃ (25%, 3 mL, 44.0 mmol) and MeOH (3 mL) were added and the mixture was stirred overnight. Evaporation of the solvent and column chromatography [silica gel, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq, 25%), 90:9:1] provided the prolinamine **5l** (36.0 mg, 230 μ mol, 48%) as a yellowish oil.

$[\alpha]_D^{25} +30.6$ (c 1.00, CHCl₃); R_f = 0.30 [CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq, 25%), 90:8:2].

IR (ATR): 3600–2400, 2955, 2871, 2781, 1462, 1320, 1150, 985, 766 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.78 [d, J = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 0.84 [d, J = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂], 1.36–1.60 (m, 3 H, 3-HH, 4-H₂), 1.67 (br s, 2 H, NH₂), 1.61–1.85 [m, 2 H, 3-HH, CH(CH₃)₂], 2.19 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.22 (m, 1 H, 5-H), 2.34 (m, 1 H, 2-H), 2.61 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 1 H, 2-CHH), 2.71 (dd, J = 12.9, 5.1 Hz, 1 H, 2-CHH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.4 [CH(CH₃)₂], 20.3 [CH(CH₃)₂], 23.5 (C-4), 26.4 (C-3), 29.1 [CH(CH₃)₂], 39.6 (1-CH₃), 43.8 (2-CH₂), 68.2 (C-2), 72.2 (C-5).

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ calcd for C₉H₂₁N₂: 157.1699; found: 157.1702.

(2S,5R)-Methyl 1-Ethyl-5-phenylpyrrolidin-2-carboxylate (20a)

A solution of the ester **16a**¹⁰ (3.20 g, 10.5 mmol) in CH₂Cl₂ (120 mL) was treated with TFA (16.1 mL, 23.9 g, 210 mmol) and stirred overnight at r.t. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting oil was diluted five times with CH₂Cl₂ (80 mL) and evaporated again, in order to remove excess TFA. The residue was filtered through a pad of basic alumina [activity I, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq, 25%), 95:4.5:0.5] to give the known³³ ester, (2S,5R)-methyl 5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (2.13 g, 10.4 mmol, 99%) as a colorless oil. R_f = 0.39 [CH₂Cl₂-MeOH, 95:5].

NaBH₄ (292 mg, 7.72 mmol) was added portionwise at 0 °C to a solution of this ester (336 mg, 1.64 mmol) in AcOH (3 mL). After gas evolution had ceased, the solution was heated at 60 °C for 2 h. Sat. aq NaHCO₃ (4 mL) was slowly added and the mixture was made basic by the addition of solid Na₂CO₃. The aq layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 25 mL) and the combined organic layers dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, PE-EtOAc, 10:1) afforded the ester **20a** (352 mg, 1.51 mmol, 92%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{27} +53.0$ (c 1.00, MeOH); R_f = 0.43 (PE-EtOAc, 9:1).

IR (ATR): 2967, 2951, 1749, 1732, 1192, 1163, 1074, 756, 701 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, 1-CH₂CH₃), 1.85 (m, 1 H, 4-HH), 2.01 (m, 1 H, 3-HH), 2.12 (m, 2 H, 3-HH, 4-HH), 2.51 (dq, J = 12.9, 7.1 Hz, 1 H, 1-CHH), 2.69 (dq, J = 13.0, 7.3 Hz, 1 H, 1-CHH), 3.47 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.71 (dd, J = 9.4, 5.9 Hz, 1 H, 5-H), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 7.23 (m, 1 H, Ph-H), 7.32 (m, 2 H, Ph-H), 7.48 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.6 (1-CH₂CH₃), 29.4 (C-3), 35.7 (C-4), 47.0 (1-CH₂CH₃), 51.9 (OCH₃), 65.0 (C-2), 69.2 (C-5), 127.1, 127.4, 128.3 (CH-Ph), 144.3 (C_q-Ph), 176.3 (2-CO₂).

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₄H₂₀NO₂: 234.1487; found: 234.1489.

(2S,5R)-1-Ethyl-2-(hydroxymethyl)-5-phenylpyrrolidine (17f)

To a solution of ester **20a** (310 mg, 1.33 mmol) in anhydrous THF (15 mL), LAH (106 mg, 2.79 mmol) was added at 0 °C and the mixture was stirred at r.t. overnight. The solution was diluted with Et₂O (15 mL) and treated with sat. aq Na₂SO₄ until H₂ evolution had ceased. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite® and the filter cake was rinsed with CH₂Cl₂-MeOH (9:1, 100 mL). Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) provided amino alcohol **17f** (268 mg, 1.31 mmol, 98%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{28} +70.2$ (c 1.00, MeOH); R_f = 0.36 [CH₂Cl₂-MeOH, 95:5].

IR (ATR): 3500–3100, 2963, 2873, 1452, 1193, 1028, 756, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, 1-CH₂CH₃), 1.71 (m, 1 H, 4-HH), 1.88 (m, 1 H, 3-HH), 1.99 (m, 1 H, 3-HH), 2.78 (m, 1 H, 4-HH), 2.64 (m, 2 H, 1-CH₂), 3.00 (br s, 1 H, OH), 3.04 (m, 1 H, 2-H), 3.48 (dd, J = 10.5, 2.7 Hz, 1 H, 2-CHH), 3.70 (dd, J = 10.5, 4.1 Hz, 1 H, 2-CHH), 3.76 (dd, J = 9.7, 6.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.24 (m, 1 H, Ph-H), 7.32 (m, 2 H, Ph-H), 7.36 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.3 (1-CH₂CH₃), 27.9 (C-3), 35.4 (C-4), 45.9 (1-CH₂CH₃), 63.1 (C-2), 63.6 (2-CH₂), 69.2 (C-5), 127.2, 128.5 (CH-Ph), 144.3 (C_q-Ph).

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₂₀NO: 206.1539; found: 206.1540.

(2S,5R)-1-Ethyl-2-(methylaminomethyl)-5-phenylpyrrolidine (5n)

Et₃N (272 μ L, 197 mg, 1.95 mmol) and MsCl (102 μ L, 152 mg, 1.32 mmol) were added at 0 °C to a solution of the alcohol **17f** (160 mg, 779 μ mol) in CH₂Cl₂ (6 mL). After stirring overnight at r.t., aq NH₂Me (40%, 2.12 mL, 23.3 mmol), Et₃N (108 μ L, 78.8 mg, 779 μ mol) and MeOH (6 mL) were added and the reaction mixture was stirred overnight. Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂) provided the prolinamine **5n** (142 mg, 654 μ mol, 84%) as a colorless wax.

$[\alpha]_D^{26} +59.7$ (c 1.00, MeOH); R_f = 0.29 [CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq, 25%), 90:9:1].

IR (ATR): 2964, 2790, 1452, 1372, 1190, 1135, 1028, 755, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, 1- CH_2CH_3), 1.67 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.79 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.95 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.05 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.52 (s, 3 H, NCH_3), 2.63 (m, 4 H, 1- CH_2 , 2-*CHH*, NH), 2.71 (dd, J = 11.4, 4.5 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 3.00 (m, 1 H, 2-H), 3.69 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.21 (m, 1 H, Ph-H), 7.29 (m, 2 H, Ph-H), 7.37 (m, 2 H, Ph-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 12.4 (1- CH_2CH_3), 28.9 (C-3), 35.3 (C-4), 37.0 (NCH_3), 46.4 (1- CH_2CH_3), 57.0 (2- CH_2), 62.1 (C-2), 69.0 (C-5), 126.8, 127.2, 128.2 (CH-Ph), 145.3 (C_q -Ph).

HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2$: 219.1856; found: 219.1857.

(2*R*,5*S*)-tert-Butyl 2-Phenyl-5-(pyrrolidine-1-carbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate (21d)

$\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (49.7 mg, 1.18 mmol) was added to a solution of the ester **16a**¹⁰ (213 mg, 697 μmol) in EtOH (3 mL). After stirring for 16 h, HCl (1 M, 15 mL) was added and the aq layer was extracted with EtOAc (4 \times 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated to give the crude acid (200 mg), which was dissolved in anhydrous THF (7 mL). Et_3N (195 μL , 142 mg, 1.40 mmol) and PvcI (135 μL , 133 mg, 1.10 mmol) were added at r.t. and the resulting suspension was stirred for 2.5 h. Pyrrolidine (165 μL , 147 mg, 2.06 mmol) was added and stirring was continued for 16 h. The mixture was evaporated and sat. aq NaHCO_3 (50 mL) was added. The aq layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated. Column chromatography (silica gel, PE-EtOAc, 3:1 \rightarrow 0:1) afforded the amide **21d** (197 mg, 572 μmol , 82%) as a colorless resin.

$[\alpha]_D^{25}$ 32.8 (c 1.00, MeOH); R_f = 0.34 (PE-EtOAc, 1:1).

IR (ATR): 2973, 2873, 1687, 1651, 1389, 1363, 1153, 1118, 760, 733, 701 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (66:34 mixture of rotamers) = 1.08 [s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.37 [s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.78–2.21 [m, 7 H, 3-*HH*, 4-*H*, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 2.26 (m, 1 H, 3-*HH*), 3.46 [m, 2 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 3.62 [m, 1.34 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 3.76 [m, 0.66 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 4.45 (m, 0.34 H, 5-H), 4.60 (m, 0.66 H, 5-H), 4.66 (t, J = 7.2 Hz, 0.66 H, 2-H), 4.94 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 0.34 H, 2-H), 7.19 (m, 1 H, Ph-H), 7.29 (m, 2 H, Ph-H), 7.75 (m, 2 H, Ph-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ (mixture of rotamers) = 24.15, 24.24, 26.3, 26.4 [$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 28.1, 28.35 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 28.43, 28.7 (C-4), 34.7, 35.8 (C-3), 46.10, 46.16, 46.18, 46.3 [$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 59.3, 59.6 (C-5), 62.2, 63.4 (C-2), 79.7, 79.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 126.5, 126.6, 126.9, 128.0, 128.3 (CH-Ph), 143.6, 144.6 (C_q -Ph), 153.8, 154.6 (1- CO_2), 171.2 (5-CON).

HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + 2 \text{H} - \text{Boc}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$: 245.1648; found: 245.1650.

(2*R*,5*S*)-1-Methyl-2-phenyl-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidine (5u)

LAH (95.8 mg, 2.53 mmol) was added at 0 $^\circ\text{C}$ to a solution of ester **21d** (145 mg, 421 μmol) in anhydrous THF (10 mL). After 1 h at 0 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was heated at reflux temperature for 18 h. The solution was diluted with Et_2O (20 mL) and treated with sat. aq Na_2SO_4 until H_2 evolution had ceased. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite[®] and the filter cake was rinsed with CH_2Cl_2 -MeOH (9:1, 200 mL). Evaporation of the solvent and column chromatography [silica gel, CH_2Cl_2 -MeOH- NH_3 (aq, 25%), 97:3:0 \rightarrow 85:13.5:1.5] provided diamine **5u** (101 mg, 413 μmol , 98%) as a slightly brownish oil.

$[\alpha]_D^{21}$ 2.0 (c 0.5, MeOH); R_f = 0.20 (CH_2Cl_2 -MeOH, 9:1).

IR (ATR): 2954, 2925, 2777, 1453, 1073, 880, 755, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.64–1.84 [m, 6 H, 3-*HH*, 4-*HH*, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 2.05 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.20 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.54 [m, 6 H, 5-*H*, 5-*CHH*, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 2.73 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1 H, 5-*CHH*), 3.24 (m, 1 H, 2-H), 7.22 (m, 1 H, Ph-H), 7.32 (m, 4 H, Ph-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.6 [$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 29.6 (C-4), 34.0 (C-3), 39.8 (1- CH_3), 55.1 [$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$], 62.0 (5- CH_2), 65.8 (C-5), 72.6 (C-2), 126.9, 127.5, 128.3 (CH-Ph), 144.0 (C_q -Ph).

HRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2$: 245.2012; found: 245.2010.

Acknowledgment

The financial support of the German research foundation (DFG) is gratefully acknowledged.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1379457>.

References

- (1) New address: Institute of Organic Chemistry, University of Würzburg, Am Hubland, 97074 Würzburg, Germany.
- (2) New address: Institute of Inorganic Chemistry, University of Würzburg, Am Hubland, 97074 Würzburg, Germany.
- (3) (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551. (b) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861. (c) Corey, E. J.; Helal, C. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986.
- (4) (a) Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296. (b) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212. (c) Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248.
- (5) (a) Soai, K.; Ookawa, A.; Ogawa, K.; Kaba, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 467. (b) Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111.
- (6) (a) Zhou, Y.; Dong, J.; Zhang, F.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 588. (b) Zhou, Y.; Gong, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6092. (c) Zhou, Y.; Zhu, Y.; Yan, S.; Gong, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10265.
- (7) (a) Breuning, M.; Steiner, M. *Synthesis* **2008**, 2841. (b) Breuning, M.; Hein, D.; Steiner, M.; Gessner, V. H.; Strohmman, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12764. (c) Breuning, M.; Steiner, M.; Mehler, C.; Paasche, A.; Hein, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1407. (d) Breuning, M.; Steiner, M.; Hein, D.; Hörl, C.; Maier, P. *Synlett* **2009**, 2749. (e) Breuning, M.; Hein, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7575.
- (8) Reviews: (a) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561. (c) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Synlett* **2011**, 1195. (d) Chelucci, G. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 1887. (e) Ananthi, N.; Velmathi, S. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2013**, *52*, 87.

- (9) For selected recent examples, see: (a) Yao, L.; Wei, Y.; Wang, P.; He, W.; Zhang, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9119. (b) Qin, D.-D.; Lai, W.-H.; Hu, D.; Chen, Z.; Wu, A.-A.; Ruan, Y.-P.; Zhou, Z.-H.; Chen, H.-B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10515. (c) Xu, K.; Lai, G.; Zha, Z.; Pan, S.; Chen, H.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12357. (d) Leighty, M. W.; Shen, B.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15233. (e) White, J. D.; Shaw, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6270. (f) Dai, Q.; Rana, N. K.; Zhao, J. C.-G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2922. (g) Qin, D.-D.; Yu, W.; Zhou, J.-D.; Zhang, Y.-C.; Ruan, Y.-P.; Zhou, Z.-H.; Chen, H.-B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16541. (h) Das, A.; Kureshy, R. I.; Prathap, K. J.; Choudhary, M. K.; Rao, G. V. S.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *Appl. Catal. A* **2013**, *459*, 97. (i) Deng, T.; Cai, C. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 183. (j) Ćwiek, R.; Niedziejko, P.; Kaluža, Z. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1222.
- (10) Scharnagel, D.; Prause, F.; Kaldun, J.; Haase, R. G.; Breuning, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6623.
- (11) Besides **5a** (see ref. 10), there are only two further diamines of type **5** known, namely **5f** and a 5-*cis*, *N'*-diaryl derivative, see: (a) Castro, A. C.; Depew, K. M.; Grogan, M. J.; Holson, E. B.; Hopkins, B. T.; Johannes, C. W.; Keaney, G. F.; Koney, N. O.; Liu, T.; Mann, D. A.; Nevalainen, M.; Peluso, S.; Perez, L. B.; Snyder, D. A.; Tibbitts, T. T. WO 2008024337 A2, **2008**; *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 308502. (b) Hutchison, A.; Peterson, J.; Doller, D.; Gustavson, L. E.; Caldwell, T.; Yoon, T.; Pringle, W.; Bakthavatchalam, R.; Shen, Y.; Steenstra, C.; Yin, H.; De Simone, R.; He, X.-S. WO 2002094799 A2, **2002**; *Chem. Abstr.* **2002**, *138*, 4617.
- (12) For selected examples, see: (a) Fournie-Zaluski, M.-C.; Coric, P.; Thery, V.; Gonzalez, W.; Meudal, H.; Turcaud, S.; Michel, J.-B.; Roques, B. P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2594. (b) Xu, Y.; Choi, J.; Calaza, M. I.; Turner, S.; Rapoport, H. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 4069. (c) Baldwin, J. J.; McDonald, E.; Moriarty, K. J.; Sarko, C. R.; Machinaga, N.; Nakayama, A.; Chiba, J.; Shin, I.; Yoneda, Y. WO 2001000206 A1, **2001**; *Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 86149. (d) Pei, Z.; Li, X.; Longenecker, K.; von Geldern, T. W.; Wiedeman, P. E.; Lubben, T. H.; Zinker, B. A.; Stewart, K.; Ballaron, S. J.; Stashko, M. A.; Mika, A. K.; Beno, D. W. A.; Long, M.; Wells, H.; Kempf-Grote, A. J.; Madar, D. J.; McDermott, T. S.; Bhagavatula, L.; Ficks, M. G.; Pireh, D.; Solomon, L. R.; Lake, M. R.; Edalji, R.; Fry, E. H.; Sham, H. L.; Trevillyan, J. M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3520. (e) Kimura, T.; Kawano, K.; Doi, E.; Kitazawa, N.; Takaishi, M.; Ito, K.; Kaneko, T.; Sasaki, T.; Miyagawa, T.; Hagiwara, H.; Yoshida, Y. US 20070117839 A1, **2007**; *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 31141. (f) Alvaro, G.; Bergauer, M.; Giovannini, R.; Profeta, R. WO 2007042239 A1, **2007**; *Chem. Abstr.* **2007**, *146*, 422302. (g) See also references 11b, 13b and 27.
- (13) For selected examples, see: (a) Momotake, A.; Togo, H.; Yokoyama, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1193. (b) Hoveyda, H.; Schils, D.; Zoute, L.; Parcq, J. WO 2011073376 A1, **2011**; *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 123247.
- (14) Amide **9a** and diamine **5f** are known, but were not previously characterized; see ref. 11a.
- (15) The *cis/trans* ratios were determined from the ¹H NMR spectra of the crude reaction mixtures after reductive cyclization. The determination of the exact values was difficult for the *N*-Boc-protected pyrrolidines since both diastereomers existed as mixtures of rotamers.
- (16) In most literature protocols, hydrogenations (see ref. 12) or modified borohydrides (see ref. 13) are used for the reduction of the intermediate Δ^1 -pyrrolidines. Even though the use of these reagents often results in better *cis* selectivities, we chose cheap NaBH₄ for the reductions, because this reagent allows the *N*-deprotection, reductive cyclization, and *N*-reprotection sequence to be performed as a one-pot, three-step procedure, with comparable overall yields. To the best of our knowledge, there is just one example in which NaBH₄ has been used; see ref. 12e.
- (17) Gribble, G. W.; Jasinski, J. M.; Pellicone, J. T.; Panetta, J. A. *Synthesis* **1978**, 766.
- (18) (a) Rudolph, A. C.; Machauer, R.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4895. (b) Brenneman, J. B.; Machauer, R.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7301.
- (19) Such protocols work well for the corresponding esters, see: (a) Rigo, B.; Lespagnol, C.; Pauly, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 49. (b) Jain, R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 405.
- (20) In further studies we found that Grignard reagents containing lithium salts, as formed by transmetalation of organolithiums, are not suited for addition. The reaction of compound **11** with PhMgBr–LiCl–TMEDA (1.5:1.9:1.5), for example, provided **12** in just 5% yield.
- (21) According to ref. 18a, the ethoxycarbonyl group can be removed with TMSI in refluxing MeCN.
- (22) Pyroglutamate **14** is also commercially available. For selected procedures on the preparation of **14** from **6** or of *ent*-**14** from *ent*-**6**, see: (a) Coudert, E.; Acher, F.; Azerad, R. *Synthesis* **1997**, 863. (b) Aggarwal, V. K.; Astle, C. J.; Iding, H.; Wirz, B.; Rogers-Evans, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 945. (c) Reilly, M. WO 2007110835 A2, **2007**; *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 406709. (d) Vaswani, R. G.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1661. (e) Anelli, P. L.; Brocchetta, M.; Lattuada, L.; Manfredi, G.; Morosini, P.; Murru, M.; Palano, D.; Sipioni, M.; Visigalli, M. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 739. (f) Hsu, M.-C.; King, C.-H. R.; Yuan, J.; Chen, W.-C.; Chou, S.-Y.; Shi, B. WO 2010009014 A2, **2010**; *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 168816.
- (23) In the cases of **16b** and **16c**, the minor diastereomers could not be fully removed during this stage and the mixtures were carried on to the next step, where separation by column chromatography was successful.
- (24) McDermott, T. S.; Bhagavatula, L.; Borchardt, T. B.; Engstrom, K. M.; Gandarilla, J.; Kotecki, B. J.; Kruger, A. W.; Rozema, M. J.; Sheikh, A. Y.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1145.
- (25) (a) Lin, G.-J.; Huang, P.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4491. (b) Aebi, J.; Binggeli, A.; Green, L.; Hartmann, G.; Maerki, H. P.; Mattei, P. US 20110082294 A1, **2011**; *Chem. Abstr.* **2011**, *154*, 410031. (c) For related cyclizations of γ -amino ketones, see: Abels, F.; Lindemann, C.; Schneider, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1964.
- (26) The silyl ethers **18** and **19** were isolated as single diastereomers with unknown absolute configurations.
- (27) Amino ketone **15c** is a known compound, but was not characterized; see: Ayesa, S.; Belda, O.; Björklund, C.; Nilsson, M.; Russo, F.; Sahlberg, C.; Wiktelius, D. WO 2013095275 A1, **2013**; *Chem. Abstr.* **2013**, *159*, 166189.
- (28) (a) Mohite, A. R.; Bhat, R. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5423. (b) Belema, M.; Hewawasam, P. US 20110237636 A1, **2011**; *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 484481.
- (29) For other approaches to **16c**, see ref. 28a and: Wei, L.; Lubell, W. D. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 94.
- (30) The structures of the products **5**, prepared by hydroxy–amine exchange, were unambiguously confirmed by 2D NMR experiments and, for **5a** (see ref. 10) and **5b**, by comparison with material obtained via route III. Rearrangements of **17** into β -amino piperidines via the sequence of mesylation–aziridinium formation–nucleophilic attack at C-2 with ring enlargement were not observed. It has been shown that such rearrangements

- do not occur under mild mesylation conditions and with amines as the nucleophiles, see: (a) Pargo, D. G.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4516. See also: (b) Reitsema, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2041. (c) Biel, J. H.; Hoya, W. K.; Leiser, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2527. (d) Hammer, C. F.; Heller, S. R.; Craig, J. H. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 239.
- (31) Amide **21c** is a known, but only partially characterized compound, see: Miyazaki, M.; Naito, H.; Sugimoto, Y.; Yoshida, K.; Kawato, H.; Okayama, T.; Shimizu, H.; Miyazaki, M.; Kitagawa, M.; Seki, T.; Fukutake, S.; Shiose, Y.; Aonuma, M.; Soga, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4319.
- (32) *Purification of Laboratory Chemicals*; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D., Eds.; Butterworth-Heinemann: Oxford, **2000**, 4th ed.
- (33) (a) Haddad, M.; Imogai, H.; Larchevêque, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5680. (b) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305. (c) van Esseveldt, B. C. J.; Vervoort, P. W. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1791. (d) Stead, D.; O'Brien, P.; Sanderson, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1409.

Supporting Information
for DOI: 10.1055/s-0034-1379457
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York 2014

Flexible and Modular Syntheses of Enantiopure 5-*cis*-Substituted Prolinamines from L-Pyroglutamic Acid

Felix Prause, Johannes Kaldun, Benjamin Arensmeyer, Benedikt Wennemann,
Benjamin Fröhlich, Dagmar Scharnagel, Matthias Breuning*

*Organic Chemistry Laboratory
University of Bayreuth
Universitätsstraße 30
95447 Bayreuth, Germany
E-mail: Matthias.Breuning@uni-bayreuth.de*

Table of Contents

1. General Information.....	2
2. General Procedures	2
3. Synthesis of Diamines 5 According to Route I.....	4
4. Synthesis of Diamines 5 According to Route II	13
5. Synthesis of Diamines 5 According to Route III	28
6. Copies of ¹ H and ¹³ C NMR Spectra.....	34

1. General Information

For general information about apparatus and methods used, see article.

2. General Procedures

2.1. Grignard Addition to Pyroglutamic Esters and Amides (GP-1)¹

A solution of the Grignard reagent (1.2–3.5 equiv) in anhydrous THF (0.5–3.0 M) was added to a solution of the pyroglutamate **X** (1.0 equiv) in anhydrous THF (5 mL/mmol **X**). For work up, sat. aq NH₄Cl (5 mL/mmol **X**) was added and the organic layer was removed under reduced pressure. The remaining aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL/mmol **X**), and the combined organic layers were washed with brine (5 mL/mmol **X**) and dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure and column chromatography afforded amino ketone **8** or **15**.

2.2. Three-Step Cyclization to 5-*cis*-substituted Pyroglutamic Esters and Amides (GP-2)¹

A solution of the amino ketone **X** (1.0 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL/mmol **X**) was treated at r.t. with TFA (20 equiv) and stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting orange oil was diluted five times with CH₂Cl₂ (6 mL/mmol **X**) and evaporated again, in order to remove excess TFA. NaBH₄ (1.5–2.0 equiv) was slowly added at 0 °C to a solution of the residue in MeOH (16 mL/mmol **X**). The solvent was removed after stirring overnight at r.t. The resulting orange oil was diluted three times with MeOH (7 mL/mmol **X**) and evaporated again. The residue was suspended in anhydrous CH₂Cl₂ (25 mL/mmol **X**) and NEt₃ (1.5 equiv), Boc₂O (1.5 equiv), and DMAP (0.05 equiv) were added at r.t. Sat. aq NH₄Cl (20 mL/mmol **X**) was added after 1–3 d of stirring and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL/mmol **X**) and the combined organic layers were extracted with brine (10 mL/mmol **X**) and dried over MgSO₄. Removal of the solvent and column chromatography afforded pyrrolidine **9** or **16**.

- (1) Selected examples of related procedures: (a) Fournie-Zaluski, M.-C.; Coric, P.; Thery, V.; Gonzalez, W.; Meudal, H.; Turcaud, S.; Michel, J.-B.; Roques, B. P. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2594. (b) Xu, Y.; Choi, J.; Calaza, M. I.; Turner, S.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4069. (c) Momotake, A.; Togo, H.; Yokoyama, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1193. (d) Baldwin, J. J.; McDonald, E.; Moriarty, K. J.; Sarko, C. R.; Machinaga, N.; Nakayama, A.; Chiba, J.; Shin, I.; Yoneda, Y. PCT Int. Appl. WO 2001000206 A1, **2001**; *Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 86149. (e) Hutchison, A.; Peterson, J.; Doller, D.; Gustavson, L. E.; Caldwell, T.; Yoon, T.; Pringle, W.; Bakthavatchalam, R.; Shen, Y.; Steenstra, C.; Yin, H.; De Simone, R.; He, X.-s. PCT Int. Appl. WO 2002094799 A2, **2002**; *Chem. Abstr.* **2002**, *138*, 4617. (f) Pei, Z.; Li, X.; Longenecker, K.; von Geldern, T. W.; Wiedeman, P. E.; Lubben, T. H.; Zinker, B. A.; Stewart, K.; Ballaron, S. J.; Stashko, M. A.; Mika, A. K.; Beno, D. W. A.; Long, M.; Wells, H.; Kempf-Grote, A. J.; Madar, D. J.; McDermott, T. S.; Bhagavatula, L.; Fickes, M. G.; Pireh, D.; Solomon, L. R.; Lake, M. R.; Edalji, R.; Fry, E. H.; Sham, H. L.; Trevillyan, J. M.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3520. (g) Kimura, T.; Kawano, K.; Doi, E.; Kitazawa, N.; Takaishi, M.; Ito, K.; Kaneko, T.; Sasaki, T.; Miyagawa, T.; Hagiwara, H.; Yoshida, Y. U.S. Pat. Appl. US 20070117839 A1, **2007**; *Chem. Abstr.* **2007**, *147*, 31141. (h) Alvaro, G.; Bergauer, M.; Giovannini, R.; Profeta, R. PCT Int. Appl. WO 2007042239 A1, **2007**; *Chem. Abstr.* **2007**, *146*, 422302. (i) McDermott, T. S.; Bhagavatula, L.; Borchardt, T. B.; Engstrom, K. M.; Gandarilla, J.; Kotecki, B. J.; Kruger, A. W.; Rozema, M. J.; Sheikh, A. Y.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. *J. Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 1145. (j) Belema, M.; Hewawasam, P. U.S. Pat. Appl. Publ. US 20110237636 A1, **2011**; *Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 484481. (k) Mohite, A. R.; Bhat, R. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5423.

2.3. Reductions with LAH (GP-3)

LiAlH₄ (6.0 equiv in the case of the *N*-Boc derivatives, 3.0 equiv in the case of the *N*-alkyl and *N*-H derivatives) was added at 0 °C to a solution of the pyrrolidine amide or ester **X** (1.0 equiv.) in anhydrous THF (15 mL/mmol **X**). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then refluxed overnight. The resulting suspension was diluted with Et₂O (15 mL/mmol **X**) and treated with sat. aq Na₂SO₄ until H₂ evolution ceased. The resulting mixture was filtered through a pad of celite[®] and the filter cake was rinsed with CH₂Cl₂-MeOH (9:1, 200 mL/mmol **X**). Evaporation of the solvent and column chromatography provided diamine **5** or amino alcohol **17**.

2.4. Reductive Amination (GP-4)

AcOH (2.0 equiv) and the aldehyde or ketone (1.5 equiv) were added at r.t. to a solution of the pyrrolidine **X** (1.0 equiv) in anhydrous DCE (2 mL/mmol **X**). After 10 min, NaBH(OAc)₃ (1.6 equiv) was added and stirring was continued for 2–3 h. Sat. aq. NaHCO₃ (10 mL/mmol **X**) and CH₂Cl₂ (10 mL/mmol **X**) were added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL/mmol **X**) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Removal of the solvent and column chromatography afforded the *N*-alkylated pyrrolidine.

2.5. Mesylation and Amination of Prolinols 17 (GP-5)

MsCl (1.1 equiv) and NEt₃ (1.5 equiv) were added at 0 °C to a solution of the alcohol **17** (1.0 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (3–11 mL/mmol **17**). After 1 d at r.t., an excess of the amine (10–30 equiv) was added and stirring was continued for 1–4 d. Evaporation of the solvent and column chromatography provided prolinamine **5**.

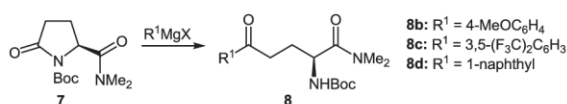
2.6. Saponification and Amidation of Esters 16 (GP-6)

LiOH·H₂O (1.7 equiv) was added at r.t. to a solution of the ester **16** (1.0 equiv) in EtOH (4 mL/mmol **16**). After stirring overnight, aq HCl (1 N, 20 mL/mmol **16**) was added and the aqueous Layer was extracted with EtOAc (4 × 15 mL/mmol **16**). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent removed. The resulting crude acid was dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (8 mL/mmol **16**) and NEt₃ (2.0 equiv) and PivCl (1.6 equiv) were added at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and 1.5 h at r.t. The amine or the amine hydrochloride (3.0 equiv) and NEt₃ (4.0 equiv in the case of free amine base, 7.0 equiv in the case of hydrochlorides) were added and stirring was continued overnight. Sat. aq. NHCO₃ (10 mL/mmol **16**) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL/mmol **16**) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Removal of the solvent and column chromatography afforded pyrrolidine amide **9a** or **21**.

3. Synthesis of Diamines 5 According to Route I

The preparation of compounds **7**, **8a**, **9a**, **10a**, **5b**, **5f**, and **5h** is described in the article.

3.1. Amino Ketones 8b–d



3.1.1. (*S*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-5-(4-methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-5-oxopent- amide (**8b**)

Pyroglutamate **7** (1.00 g, 3.90 mmol) was treated with 4-methoxyphenylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 4.68 mL, 4.68 mmol) according to GP-1 (addition at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, then warm up to r.t. overnight) to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 2:1–1:1), keto amide **8b** (783 mg, 2.15 mmol, 55%) as a colorless, highly viscous oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +4.8$ (*c* 1.00, MeOH); R_f = 0.5 (EtOAc).

IR (ATR): 3450–3350, 3350–3200, 2974, 2932, 1639, 1599, 1246, 1166, 1025, 840 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.80 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.20 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.91 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.96 (s, 3 H, NCH_3), 3.15 (m, 1 H, 4-*HH*), 3.18 (s, 3 H, NCH_3), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 4.69 (m, 1 H, 2-H), 5.51 (d, J = 7.0 Hz, 1 H, NH), 6.91 (d, J = 8.9 Hz, 2 H, Ar-H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2 H, Ar-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 27.6 (C-3), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 33.4 (C-4), 35.8 (NCH_3), 37.2 (NCH_3), 49.8 (C-2), 55.6 (OCH_3), 79.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113.8 (CH-Ar), 130.2 (C_q -Ar), 130.4 (CH-Ar), 155.8 (C_q -Ar), 163.6 (NCO_2), 172.0 (C-1), 197.9 (C-5).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$: 387.1890; found: 387.1892.

3.1.2. (*S*)-5-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-*N,N*-dimethyl-5- oxopentanamide (**8c**)

The Grignard reagent (3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)magnesium bromide (1.2 equiv) was prepared by addition of *i*PrMgCl (2 M in THF, 3.80 mL, 7.60 mmol) at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a solution of 1-bromo-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (1.31 mL, 2.22 g, 7.60 mmol) in anhydrous THF (4 mL). The resulting brownish solution was stirred at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

Pyroglutamate **7** (1.60 g, 6.24 mmol) was treated with the Grignard reagent prepared above according to GP-1 (addition at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, then warm up to r.t. overnight) to give, after column chromatography (silica gel, Et_2O), keto amide **8c** (2.32 g, 4.76 mmol, 76 %) as a colorless, highly viscous oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +0.16$ (*c* 0.98, MeOH); R_f = 0.40 (CH_2Cl_2 –MeOH, 95:5).

IR (ATR): 3450–3370, 3370–3200, 2978, 2933, 1699, 1644, 1490, 1366, 1277, 1171, 1130, 681 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.77 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.31 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.93 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.99 (s, 3 H, NCH_3), 3.24 (s, 3 H, NCH_3), 3.36 (m, 1 H, 4-*HH*), 4.68 (m, 1 H, 2-H), 5.63 (d, J = 7.6 Hz, 1 H, NH), 8.05 (s, 1 H, Ar-H), 8.38 (s, 2 H, Ar-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 27.5 (C-3), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.1 (C-4), 35.9 (NCH_3), 37.2 (NCH_3), 49.3 (C-2), 79.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 123.1 (q, J = 272.7 Hz, CF_3), 126.3 (m, CH-Ar), 128.2 (d, J = 3.0 Hz, CH-Ar), 132.4 (q, J = 33.7 Hz, CCF_3), 138.7 (C_q -Ar), 156.1 (NCO_2), 171.7 (C-1), 196.8 (C-5).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$: 493.1533; found: 493.1531.

3.1.3. (*S*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-*N,N*-dimethyl-5-(naphthalen-1-yl)-5-oxopentamide (**8d**)

A 0.5 M solution of the Grignard reagent 1-naphthylmagnesium bromide was prepared by reaction of 1-bromonaphthalene (1.75 mL, 2.59 g, 12.5 mmol) with Mg turnings (340 mg, 14.0 mmol, activated by some drops of 1,2-dibromoethane) in anhydrous THF (25 mL). After most of the Mg had been reacted, the reaction mixture was stirred for additional 30 min at r.t. and then heated under reflux for 2 h.

Pyroglutamate **7** (500 mg, 1.95 mmol) was treated with the Grignard reagent prepared above (0.5 M in THF, 4.70 mL, 2.35 mmol) according to GP-1 (addition at -40°C , then warm up to r.t. overnight) to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 2:1–0:1), a mixture of **8d** and the corresponding 4,5-dihydropyrrole. The latter mixture was dissolved in MeOH (2 mL), and water (200 μL) and $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10 mg) were added. After 48 h at r.t., the solvent was removed in vacuum and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL). The organic layer was washed with sat. aq NaHCO_3 (2×10 mL) and dried over MgSO_4 . Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, Et₂O) delivered keto amide **8d** (325 mg, 845 μmol , 43%) as a colorless, highly viscous oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -15.1 (c 1.00, MeOH); R_f = 0.48 (Et₂O).

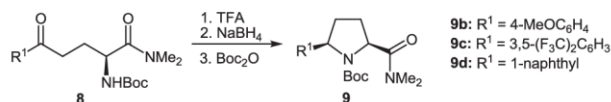
IR (ATR): 3450–3375, 3375–3200, 2975, 2931, 1702, 1638, 1490, 1165, 1049, 800, 776 cm^{-1} .

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.40 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.88 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.29 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.99 (s, 3 H, NCH_3), 3.05 (m, 1 H, 4-*HH*), 3.24 (s, 3 H, NCH_3), 3.29 (m, 1 H, 4-*HH*), 4.80 (td, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H, 2-H), 5.56 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, NH), 7.53 (m, 3 H, Ar-H), 7.87 (m, 2 H, Ar-H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 8.55 (d, J = 8.6 Hz, 1 H, Ar-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 27.7 (C-3), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.9 (NCH_3), 37.3 (NCH_3), 37.5 (C-4), 49.7 (C-2), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.5, 125.9, 126.5, 127.7, 127.9, 128.5 (CH-Ar), 130.2 (C_q -Ar), 132.5 (CH-Ar), 134.1, 136.3 (C_q -Ar), 155.9 (NCO_2), 172.0 (C-1), 203.7 (C-5).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$: 407.1941; found: 407.1939.

3.2. Pyrrolidine Amides 9b–d



3.2.1 (2*S*,5*R*)-*tert*-Butyl 2-(dimethylcarbamoyl)-5-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-1-carboxylate (9b)

According to GP–2, the keto amide **8b** (1.00 g, 2.74 mmol) was reductively cyclized to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 1:1–0:1), pyrrolidine amide **9b** (856 mg, 2.46 mmol, 90%) as a slightly yellowish solid.

Mp 118–121 °C; $[\alpha]_D^{21} +28.8$ (*c* 1.00, MeOH); $R_f = 0.47$ (EtOAc).

IR (ATR): 2971, 2932, 1677, 1649, 1513, 1391, 1244, 1154, 1030, 820 cm^{−1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): * δ = 1.13 (s, 6.3 H, C(CH₃)₃), 1.38 (s, 2.7 H, C(CH₃)₃), 1.95 (m, 1.3 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.11 (m, 1.7 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.24 (m, 1 H, 4-*HH*), 3.03 (s, 3 H, NCH₃), 3.11 (s, 0.9 H, NCH₃), 3.14 (s, 2.1 H, NCH₃), 3.77 (s, 0.9 H, OCH₃), 3.79 (s, 2.1 H, OCH₃), 4.66 (m, 1 H, 2-H, 5-H), 4.78 (m, 0.7 H, 2-H), 4.90 (m, 0.3 H, 5-H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, Ar-H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H). * 70:30 mixture of rotamers.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): * δ = 28.2, 28.4 (C(CH₃)₃), 28.7 (C-3), 34.9, 35.9 (C-4), 36.3, 37.2 (NCH₃), 55.3, 55.4 (OCH₃), 57.9 (C-2), 61.9, 63.0 (C-5), 79.8, 79.9 (C(CH₃)₃), 113.5, 113.8, 127.7, 128.1 (CH-Ar), 135.9, 136.9 (C_q-Ar), 153.9, 154.8 (1-CO₂), 158.4 (C_q-Ar), 172.7, 172.8 (2-CON). * Mixture of rotamers.

HRMS–ESI: *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₉H₂₈N₂O₄Na: 371.1941; found: 371.1943.

3.2.2 (2*R*,5*S*)-*tert*-Butyl 2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-(dimethylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (9c)

According to GP–2, the keto amide **8c** (2.00 g, 4.25 mmol) was reductively cyclized to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 1:1–0:1), pyrrolidine amide **9c** (1.64 g, 3.62 mmol, 85%) as a colorless solid.

Mp 80–84 °C; $[\alpha]_D^{21} +19.4$ (*c* 1.03, MeOH); $R_f = 0.64$ (CH₂Cl₂–MeOH, 95:5).

IR (ATR): 3032, 2986, 2938, 1694, 1651, 1376, 1367, 1274, 1163, 1124, 682 cm^{−1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): * δ = 1.10 (s, 6.0 H, C(CH₃)₃), 1.39 (s, 3.0 H, C(CH₃)₃), 1.98 (m, 1.3 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.19 (m, 1.7 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.37 (m, 1 H, 4-*HH*), 3.04 (s, 2.0 H, NCH₃), 3.05 (s, 1.0 H, NCH₃), 3.12 (s, 1.0 H, NCH₃), 3.15 (s, 2.0 H, NCH₃), 4.73 (m, 0.3 H, 5-H), 4.79 (m, 0.7 H, 2-H), 4.87 (dd, *J* = 8.1, 2.7 Hz, 0.7 H, 5-H), 5.01 (m, 0.3 H, 2-H), 7.72 (s, 0.3 H, Ar-H), 7.75 (s, 0.7 H, Ar-H), 8.31 (s, 2 H, Ar-H). * 67:33 mixture of rotamers.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): * δ = 28.1, 28.3 (C(CH₃)₃), 29.0 (C-4), 34.5, 35.6 (C-3), 36.4, 37.2

(NCH₃), 57.8, 57.9 (C-5), 61.9, 62.9 (C-2), 80.5, 80.8 (C(CH₃)₃), 120.7 (m, CH-Ar), 123.7 (q, *J* = 272.5 Hz, CF₃), 127.2, 127.6 (CH-Ar), 131.5 (q, *J* = 33.0 Hz, CCF₃), 146.4, 147.6 (C_q-Ar), 153.8, 154.1 (1-CO₂), 172.3, 172.4 (5-CON). * Mixture of rotamers.

HRMS–ESI: *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₀H₂₄F₆N₂O₃Na: 477.1583; found: 477.1586.

3.2.3 (2*S*,5*R*)-*tert*-Butyl 2-(dimethylcarbamoyl)-5-(naphthalen-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate (9d)

According to GP–2, the keto amide **8d** (500 mg, 1.30 mmol) was reductively cyclized to give, after column chromatography (silica gel, Et₂O), pyrrolidine amide **9d** (270 mg, 733 μmol, 56%) as a colorless solid.

Mp (decomp.) 190 °C; [α]_D²¹ +55.2 (*c* 1.00, MeOH); *R*_f = 0.24 (Et₂O).

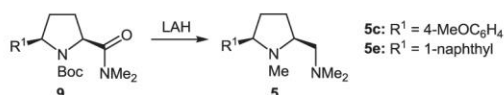
IR (ATR): 3062, 2971, 1692, 1650, 1386, 1159, 1116, 810, 784 cm^{−1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): * δ = 1.04 (s, 5.0 H, C(CH₃)₃), 1.43 (s, 4.0 H, C(CH₃)₃), 1.94–2.25 (m, 3.0 H, 3-H₂, 4-*HH*), 2.50 (m, 1.0 H, 4-*HH*), 3.07 (s, 3 H, NCH₃), 3.16 (s, 1.4 H, NCH₃), 3.19 (s, 1.6 H, NCH₃), 4.71 (dd, *J* = 9.6, 6.5 Hz, 0.45 H, 2-H), 4.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.55 H, 2-H), 5.64 (dd, *J* = 7.3, 5.3 Hz, 0.55 H, 5-H), 5.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 0.45 H, 5-H), 7.45 (m, 2 H, Ar-H), 7.55 (m, 1 H, Ar-H), 7.72 (m, 1 H, Ar-H), 7.84 (m, 1 H, Ar-H), 7.97 (dd, *J* = 15.1, 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 8.68 (m, 1 H, Ar-H). * 55:45 mixture of rotamers.

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): * δ = 28.1, 28.4 (C(CH₃)₃), 28.7 (C-3), 33.3, 34.4 (C-4), 36.37, 36.42, 37.3 (NCH₃), 58.1, 58.3 (C-2), 59.3 (C-5), 79.8, 80.2 (C(CH₃)₃), 122.6, 123.0, 124.4, 124.6, 125.0, 125.6, 126.3, 126.8, 127.2, 129.0 (CH-Ar), 130.4, 130.6, 133.7, 134.1, 138.2, 139.4 (C_q-Ar), 154.1, 154.9 (1-CO₂), 172.4, 172.6 (2-CON). * Mixture of rotamers.

HRMS–ESI: *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₈N₂O₃Na: 391.1992; found: 391.1991.

3.3. Diamines **5c** and **5e**



3.3.1. (2*S*,5*R*)-2-(Dimethylaminomethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1-methylpyrrolidine (**5c**)

According to GP–3, the pyrrolidine **9b** (630 mg, 1.81 mmol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH, 1:0–9:1), prolinamine **5c** (436 mg, 1.76 mmol, 97%) as a beige solid.

Mp 25–27 °C; [α]_D²¹ +11.4 (*c* 0.50, MeOH); *R*_f = 0.15 (CH₂Cl₂–MeOH, 9:1).

IR (ATR): 2945, 2815, 1612, 1510, 1457, 1242, 1170, 1034, 827 cm^{−1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.03 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.16 (s,

3 H, 1-CH₃), 2.31 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.38 (dd, *J* = 12.9, 9.1 Hz, 1 H, 2-H), 2.53 (m, 2 H, 2-CH₂), 3.18 (dd, *J* = 9.1, 6.2 Hz, 1 H, 5-H), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 6.84 (m, 2 H, Ar-H), 7.25 (m, 2 H, Ar-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.4 (C-3), 33.9 (C-4), 39.6 (1-CH₃), 46.5 (N(CH₃)₂), 55.4 (OCH₃), 64.5 (C-2), 65.2 (2-CH₂), 72.2 (C-5), 113.8, 128.6 (CH-Ar), 135.6, 158.8 (C_q-Ar).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₂₅N₂O: 249.1961; found: 249.1960.

3.3.2. (2*S*,5*R*)-2-(Dimethylaminomethyl)-1-methyl-5-(naphthalen-1-yl)pyrrolidine (5e)

According to GP-3, the pyrrolidine **9d** (200 mg, 543 μmol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH, 1:0–9:1), prolinamine **5e** (127 mg, 473 μmol, 87%) as a colorless oil.

[α]_D²¹ +61.2 (*c* 0.50, MeOH); *R*_f = 0.33 (CH₂Cl₂–MeOH, 9:1).

IR (ATR): 2943, 2763, 1595, 1456, 1154, 1032, 931, 853, 797, 776 cm^{−1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.76 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.18 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.30 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.36 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.39 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.51 (dd, *J* = 12.1, 8.2 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.67 (dd, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.72 (m, 1 H, 2-H), 4.08 (m, 1 H, 5-H), 7.47 (m, 3 H, Ar-H), 7.75 (m, 2 H, Ar-H), 7.86 (m, 1 H, Ar-H), 8.22 (m, 1 H, Ar-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.9 (C-3), 33.0 (C-4), 40.2 (1-CH₃), 46.5 (N(CH₃)₂), 64.6 (C-2), 65.1 (2-C), 68.8 (C-5), 123.6, 123.7, 125.3, 125.6, 126.0, 127.1, 128.9 (CH-Ar), 131.8, 134.1, 139.6 (C_q-Ar).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₈H₂₅N₂: 269.2012; found: 269.2013.

3.4. Synthesis of 5d from 9c



3.4.1. (2*S*,5*R*)-5-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-*N*,*N*-dimethylpyrrolidine-2-carboxamide (S1)

A solution of the amide **9c** (1.20 g, 2.64 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (30 mL) was treated at r.t. with TFA (4.04 mL, 6.02 g, 52.8 mmol) and stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was diluted five times with CH₂Cl₂ (30 mL) and evaporated again, in order to remove excess TFA. Filtration through a pad of basic alumina (activity I, CH₂Cl₂–MeOH, 9:1) afforded the *N*-deprotected pyrrolidine **S1** (874 mg, 2.47 mmol, 93%) as a colorless oil.

[α]_D²¹ −1.2 (*c* 1.00, MeOH); *R*_f = 0.51 (CH₂Cl₂–MeOH, 9:1).

IR (ATR): 3497, 3279, 2941, 1633, 1379, 1275, 1172, 1122, 898, 842, 708, 681 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.67 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.96 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.22 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.76 (s, 1 H, NH), 2.98 (s, 3 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.04 (s, 3 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.09 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1 H, 2-H), 4.21 (dd, J = 9.8, 5.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.73 (s, 1 H, Ar-H), 7.91 (s, 2 H, Ar-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 30.9 (C-3), 34.3 (C-4), 36.0, 36.6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 58.3 (C-2), 63.3 (C-5), 121.2 (sept, J = 3.9 Hz, CH-Ar), 123.5 (q, J = 272.7 Hz, CF_3), 127.3 (d, J = 2.6 Hz, CH-Ar), 131.7 (q, J = 33.2 Hz, CCF_3), 145.6 (C_q -Ar), 173.5 (2-CON).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$: 355.1240; found: 355.1235.

3.4.2. (2*S*,5*R*)-5-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-*N,N*,1-trimethylpyrrolidine-2-carboxamide (S2)

Cs_2CO_3 (1.03 g, 3.16 mmol) and MeI (108 μL , 247 mg, 1.74 mmol) were added at r.t. to a solution of the pyrrolidine **S1** (560 mg, 1.58 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (25 mL). After vigorous stirring for 4 d, sat. aq NaHCO_3 (20 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL), and the combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent under reduced pressure and column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 1:0–0:1) delivered the *N*-methylated pyrrolidine **S2** (500 mg, 1.36 mmol, 86%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +19.3$ (c 0.50, MeOH); R_f = 0.44 (EtOAc).

IR (ATR): 2948, 2785, 1651, 1276, 1167, 1122, 897, 842, 709, 682 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.77 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.96 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.16 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.19 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.98 (s, 3 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.15 (s, 3 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.44 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 7.72 (s, 1 H, Ar-H), 7.88 (s, 2 H, Ar-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 27.5 (C-3), 34.7 (C-4), 36.3, 36.8 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 39.6 (1- CH_3), 67.7 (C-2), 70.7 (C-5), 121.3 (sept, J = 3.9 Hz, CH-Ar), 123.5 (q, J = 272.6 Hz, CF_3), 127.8 (d, J = 2.6 Hz, CH-Ar), 131.8 (q, J = 33.2 Hz, CCF_3), 146.2 (C_q -Ar), 172.2 (2-CON).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$: 369.1396; found: 369.1397.

3.4.3. (2*R*,5*S*)-2-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-5-(dimethylaminomethyl)-1-methylpyrrolidine (5d)

$\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.0 M in THF, 8.91 mL, 8.91 mmol) was added at 0 $^\circ\text{C}$ to a solution of **S2** (547 mg, 1.49 mmol) in anhydrous THF (30 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 $^\circ\text{C}$ and then refluxed for 72 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was diluted five times with MeOH (30 mL) and evaporated again. The residue was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL) and MeOH (5 mL), and TFA (910 μL , 1.35 g, 11.9 mmol) was added. After heating to 40 $^\circ\text{C}$ overnight, the solvent was removed and the residue was diluted three times with CH_2Cl_2 (15 mL) and evaporated again. Column chromatography (silica gel, 1. petroleum ether/EtOAc, 1:0–0:1; 2. CH_2Cl_2 –

MeOH, 95:5–90:10) afforded diamine **5d** (396 mg, 1.12 mmol, 75%) as a slightly yellowish oil.

$[\alpha]_D^{21} +30.1$ (*c* 1.00, MeOH); $R_f = 0.46$ (CH₂Cl₂–MeOH, 9:1).

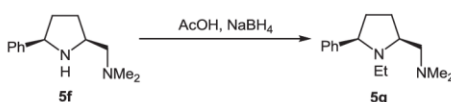
IR (ATR): 2947, 2770, 1459, 1379, 1345, 1276, 1169, 1127, 897, 708, 682 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.74 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.09 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.20 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.28 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.36 (dd, *J* = 12.2, 8.2 Hz, 1 H, 5-*CHH*), 2.49 (dd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 1 H, 5-*CHH*), 2.63 (m, 1 H, 5-H), 3.42 (dd, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1 H, 2-H), 7.73 (s, 1 H, Ar-H), 7.80 (s, 2 H, Ar-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.5 (C-4), 34.6 (C-3), 39.8 (1-CH₃), 46.6 (N(CH₃)₂), 64.6 (C-5), 65.3 (5-C), 71.8 (C-2), 121.1 (sept, *J* = 3.8 Hz, CH-Ar), 123.7 (q, *J* = 272.6 Hz, CF₃), 127.6 (d, *J* = 2.6 Hz, CH-Ar), 131.7 (q, *J* = 33.0 Hz, CCF₃), 147.4 (C_q-Ar).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₂₁F₆N₂: 355.1603; found: 355.1602.

3.5. (2*S*,5*R*)-2-(Dimethylaminomethyl)-1-ethyl-5-phenylpyrrolidine (**5g**)



NaBH₄ (35.6 mg, 940 μmol) was portionwise added at 0 °C to a solution of the amine **5f** (40.8 mg, 200 μmol) in AcOH (350 μL). After gas evolution had ceased, the solution was heated to 60 °C for 2 h. Sat. aq NaHCO₃ (4 mL) was slowly added and the reaction mixture was made basic with solid Na₂CO₃. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 × 4 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent afforded the analytically pure amine **5g** (44.2 mg, 190 μmol, 95%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{21} +14.1$ (*c* 1.00, MeOH); $R_f = 0.50$ (CH₂Cl₂–MeOH, 8:2).

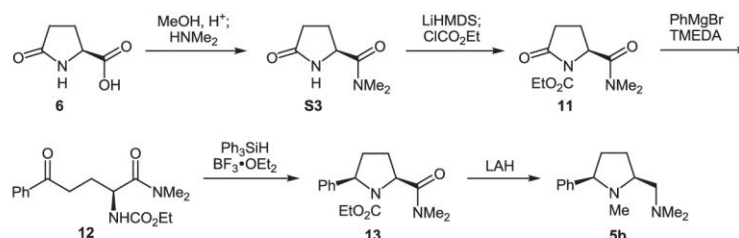
IR (ATR): 2965, 2935, 2815, 2764, 1453, 1153, 1035, 850, 756, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 1-CH₂CH₃), 1.66 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.77 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.00 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.30 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.38 (m, 2 H, 2-CH₂), 2.61 (m, 2 H, 1-CH₂CH₃), 2.92 (m, 1 H, 2-H), 3.66 (dd, *J* = 9.0, 6.3 Hz, 1 H, 5-H), 7.20 (m, 1 H, Ph-H), 7.29 (m, 2 H, Ph-H), 7.38 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.9 (1-CH₂CH₃), 29.7 (C-3), 35.1 (C-4), 46.6 (N(CH₃)₂), 46.8 (1-CH₂CH₃), 61.1 (C-2), 66.8 (2-CH₂), 69.3 (C-5), 126.8, 127.3, 128.2 (CH-Ph), 145.5 (C_q-Ph).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₂₅N₂: 233.2012; found: 233.2011.

3.6. Synthesis of Diamine 5b via One-Step Cyclisation



3.6.1. Synthesis of 11 from 6

3.6.1.1. (*S*)-*N,N*-Dimethyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide (S3)

A solution of pyroglutamic acid (**6**, 30.0 g, 232 mmol) and $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.33 g, 6.97 mmol) in anhydrous MeOH (300 mL) was heated under reflux for 24 h. Gaseous HNMe_2 was bubbled through the solution at r.t. for 6 h (volume of the solution increased by ca. 50 mL) and the stoppered flask was stirred at 40 °C for 48 h. The solvent and excess HNMe_2 were carefully removed under reduced pressure. Purification by flash chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH, 98:2–95:5) and crystallization from CH_2Cl_2 – Et_2O delivered the known² amide **S3** (33.0 g, 211 mmol, 91%) in analytically pure form as colorless needles, mp 118–120 °C {ref. 2a: Mp 115–117 °C; ref. 2b: Mp 114–115 °C}; $[\alpha]_{\text{D}}^{29}$ –35.6 (*c* 2.00, H_2O) {ref. 2a: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ –37.2 (*c* 1.16, H_2O); ref. 2b: $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ –33.5 (*c* 2.00, H_2O)}.^{2b}

The spectroscopic data of **16c** were consistent with those reported in literature.^{2b}

3.6.1.2. (*S*)-Ethyl 2-dimethylcarbamoyl-5-oxopyrrolidine-1-carboxylate (11)

The amide **S3** (15.0 g, 96.1 mmol) was dissolved in anhydrous THF (1.1 L) and cooled to –78 °C. LiHMDS (1.0 M in THF, 106 mL, 106 mmol) was added dropwise within 20 min to the resulting beige suspension. After 30 min at –78 °C, ClCO_2Et (11.0 mL, 12.5 g, 115 mmol) in anhydrous THF (100 mL) was added slowly. The reaction was warmed to 0 °C within 2 h and quenched with sat. aq NH_4Cl (800 mL). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 × 800 mL), and the combined organic layers were washed with brine (800 mL) and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent under reduced pressure and crystallization (CH_2Cl_2 – Et_2O –petroleum ether, 1:2:6) delivered imide **11** (19.1 g, 83.7 mmol, 87%) as colorless needles.

Mp 116–120 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ –22.8 (*c* 1.00, MeOH); R_f = 0.27 (CH_2Cl_2 –MeOH, 95:5).

IR (ATR): 2979, 2959, 2933, 1746, 1705, 1650, 1294, 1275, 1035, 846, 778, 608 cm^{-1} .

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.91 (ddt, J = 12.9, 9.7 Hz, 2.5 Hz, 1 H, 3-*HH*), 2.25 (ddt, J = 12.8, 10.6 Hz, 9.4 Hz, 1 H, 3-*HH*), 2.45 (ddd, J = 17.4, 9.5, 2.7 Hz, 1 H, 4-*HH*), 2.73 (ddd, J = 17.4, 10.6, 9.7 Hz, 1 H, 4-*HH*), 2.97 (s, 3 H, NCH_3), 3.09 (s, 3 H,

(2) (a) Angier, R. B.; Smith, V. K. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1540. (b) Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Simonsen, S. H.; Ghosh, R. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 193.

NCH₃), 4.26 (m, 2 H, OCH₂CH₃), 4.98 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 14.3 (OCH₂CH₃), 21.7 (C-3), 31.3 (C-4), 36.1 (NCH₃), 36.8 (NCH₃), 56.3 (C-2), 63.0 (OCH₂CH₃), 151.7 (1-CO₂), 170.5 (2-CON), 173.3 (C-5).

HRMS–ESI: *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₀H₁₆N₂O₄Na: 251.1002; found: 251.1003.

3.6.2. (*S*)-2-(Ethoxycarbonylamino)-*N,N*-dimethyl-5-oxo-5-phenylpentanamide (**12**)

TMEDA (491 μL, 381 mg, 3.28 mmol) was added at r.t. to a solution of PhMgBr (3.0 M in Et₂O, 1.09 mL, 3.28 mmol) in anhydrous THF (5 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. for 30 min, cooled to –78 °C, and then added to a solution of amide **11** (500 mg, 2.19 mmol) in anhydrous THF (11 mL). After 90 min at –78 °C, sat. aq NH₄Cl (11 mL) was added and stirring was continued for 1 h at r.t. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, Et₂O) delivered keto amide **12** (400 mg, 1.31 mmol, 60%) as a colorless oil.

[α]_D²¹ +4.9 (*c* 1.00, MeOH); *R*_f = 0.45 (EtOAc).

IR: 3440–3370, 3770–3290, 2933, 1712, 1683, 1637, 1497, 1229, 1052, 743, 690 cm^{–1}.

¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.85 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.23 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.97 (s, 3 H, NCH₃), 3.01 (m, 1 H, 4-*HH*), 3.21 (m, 1 H, 4-*HH*), 3.22 (s, 3 H, NCH₃), 4.05 (m, 2 H, OCH₂CH₃), 4.76 (td, *J* = 8.7, 3.1 Hz, 1 H, 2-H), 5.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, NH), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H, Ph-H), 7.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, Ph-H), 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 14.7 (OCH₂CH₃), 27.3 (C-3), 33.7 (C-4), 35.9 (NCH₃), 37.2 (NCH₃), 50.1 (C-2), 61.1 (OCH₂CH₃), 128.1, 128.7, 133.2 (CH-Ph), 136.9 (C_q-Ph), 156.7 (NCO₂), 171.8 (C-1), 199.4 (C-5).

HRMS–ESI: *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₂N₂O₄Na: 329.1472; found: 329.1270.

3.6.3. (2*S*,5*R*)-Ethyl 2-(dimethylcarbamoyl)-5-phenylpyrrolidine-1-carboxylate (**13**)

The keto amide **12** (557 mg, 1.82 mmol) and Ph₃SiH (521 mg, 2.00 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (8 mL). BF₃•Et₂O (250 μL, 2.00 mmol) was added at –78 °C and the reaction mixture was allowed to slowly warm to r.t. overnight. Aq NaOH (1 N, 2 mL) was added and, after 20 min of stirring, CH₂Cl₂ (20 mL) and H₂O (20 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure and column chromatography (silica gel, 1. petroleum ether; 2. CH₂Cl₂–MeOH, 1:0–9:1) delivered pyrrolidine **13** (439 mg, 1.51 mmol, 83%) as a crystalline colorless solid.

Mp 73–76 °C; [α]_D²¹ +40.2 (*c* 1.02, MeOH); *R*_f = 0.35 (EtOAc).

IR (ATR): 2979, 2958, 2929, 1693, 1649, 1405, 1334, 1110, 1011, 755, 707 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 2.0 H, OCH_2CH_3), 1.18 (m, 1.0 H, OCH_2CH_3), 2.00 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.12 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.31 (m, 1 H, 4-*HH*), 3.03 (s, 3 H, NCH_3), 3.13 (s, 1 H, NCH_3), 3.16 (s, 2 H, NCH_3), 3.93 (q, J = 7.0 Hz, 1.3 H, OCH_2CH_3), 4.05 (m, 0.7 H, OCH_2CH_3), 4.79 (m, 1.7 H, 2-H, 5-H), 4.92 (m, 0.3 H, 5-H), 7.19 (m, 1 H, Ph-H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, Ph-H), 7.72 (m, 2 H, Ph-H). * 67:33 mixture of rotamers.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 14.3, 14.7 (OCH_2CH_3), 28.5, 29.2 (C-4), 34.7, 35.6 (C-3), 36.3, 37.3 (NCH_3), 57.7, 58.3 (C-2), 61.2 (OCH_2CH_3), 62.9, 63.2 (C-5), 126.7, 126.8, 128.2, 128.3 (CH-Ph), 143.2, 143.9 (C_q-Ph), 154.8, 155.7 (1- CO_2), 172.3, 172.6 (2-CON). * Mixture of rotamers.

HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$: 313.1523; found: 313.1521.

3.6.4. (2*S*,5*R*)-2-(Dimethylaminomethyl)-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (5b)

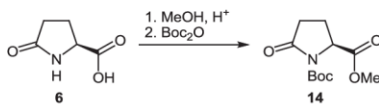
According to GP-3, the pyrrolidine **13** (39.2 mg, 135 μmol) was reduced to give, after filtration through a pad of cotton wool, prolinamine **5b** (27.0 mg, 124 μmol , 92%) as a colorless oil.

For characterization of **5b**, see article.

4. Synthesis of Diamines 5 According to Route II

The preparation of compounds **15a**, **16a**, **17a** and **5a** is described in ref. 3, the preparation of **15d**, **16d**, **17d**, **17f**, **20a**, **5l**, and **5n** is described in the article.

4.1. (S)-1-*tert*-Butyl 2-methyl 5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate (14)



Note: Pyroglutamate **14** is commercially available, but it can conveniently be prepared in high 92% yield from **6** by the following procedure. For a selection of other procedures for the preparation of **14** from **6** (or *ent*-**14** from *ent*-**6**), see ref. 4.

A solution of L-pyroglutamic acid (**6**, 20.0 g, 155 mmol) and $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (884 mg, 4.65 mmol) in anhydrous MeOH (250 mL) was heated under reflux for 24 h. The solvent was evaporated and the resulting oil was dissolved in CH_2Cl_2 (200 mL). Boc_2O (37.2 g, 170 mmol), NEt_3 (32.2 mL, 23.5 g, 232 mmol), and DMAP (1.89 g, 15.5 mmol) were added at r.t. and stirring was continued for 24 h.

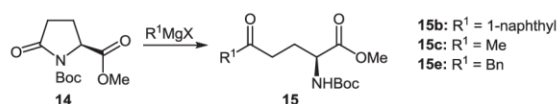
(3) Scharnagel, D.; Prause, F.; Kaldun, J.; Haase, R. G.; Breuning, M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6623.

(4) (a) Coudert, E.; Acher, F.; Azerad, R. *Synthesis* **1997**, 863. (b) Aggarwal, V. K.; Astle, C. J.; Iding, H.; Wirz, B.; Rogers-Evans, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 945. (c) Reilly, M. PCT Int. Appl. WO 2007110835 A2, **2007**; *Chem. Abstr.* **2007**, 147, 406709. (d) Vaswani, R. G.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1661. (e) Anelli, P. L.; Brocchetta, M.; Lattuada, L.; Manfredi, G.; Morosini, P.; Murru, M.; Palano, D.; Sipioni, M.; Visigalli, M. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 739. (f) Hsu, M.-C.; King, C.-H. R.; Yuan, J.; Chen, W.-C.; Chou, S.-Y.; Shi, B. PCT Int. Appl. WO 201009014 A2, **2010**; *Chem. Abstr.* **2010**, 152, 168816.

The reaction mixture was washed with sat. aq NH_4Cl (3×200 mL) and the combined aq layers were extracted with CH_2Cl_2 (200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and evaporated. Flash chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 5:1–1:1) delivered the known⁴ pyroglutamate **14** (34.6 g, 142 mmol, 92%) as a colorless solid, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -33.7$ (c 1.00, CH_2Cl_2) {ref. 4b: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} -32.1$ (c 1.00, CH_2Cl_2)}.^{4a–d}

The spectroscopic data of **14** were consistent with those reported in literature.^{4a–d}

4.2. Amino Ketones 15



4.2.1. (*S*)-Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-(naphthalen-1-yl)-5-oxopentanoate (**15b**)

Pyroglutamate **14** (4.00 g, 16.5 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was treated with 1-naphthyl-MgBr (0.5 M in THF, 58.0 mL, 29.0 mmol) according to GP–1 (addition at 0 °C, then warm up to r.t. overnight) to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether–Et₂O, 1:0–1:1), a mixture of **15b** and the corresponding 4,5-dihydropyrrole. The latter mixture was dissolved in MeOH (50 mL), and water (5 mL) and TsOH·H₂O (100 mg) were added. After 5 d at r.t., the solvent was removed in vacuum and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (100 mL). The organic layer was washed with sat. aq NaHCO_3 (2×75 mL) and dried over MgSO_4 . Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, petroleum ether–Et₂O, 1:0–1:1) delivered amino ketone **15b** (3.64 g, 9.80 mmol, 59%) as a brownish gum.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} -11.5$ (c 1.00, MeOH); $R_f = 0.51$ (petroleum ether–Et₂O, 1:2).

IR (ATR): 3470–3230, 2978, 1707, 1683, 1507, 1365, 1160, 1051, 775, 731 cm^{-1} .

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.41 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.16 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.37 (m, 1 H, 3-*HH*), 3.05–3.31 (m, 2 H, 4-*H*₂), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 4.43 (m, 1 H, 2-*H*), 5.22 (m, 1 H, NH), 7.53 (m, 3 H, Ar-*H*), 7.86 (m, 2 H, Ar-*H*), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 1 H, Ar-*H*), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, Ar-*H*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 27.3 (C-3), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.0 (C-4), 52.5 (OCH_3), 53.2 (C-2), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.4, 125.8, 126.5, 127.7, 128.0, 128.5 (CH-Ar), 130.2 (C_q-Ar), 132.9 (CH-Ar), 134.0, 135.7 (C_q-Ar) 155.6 (NCO_2), 173.0 (C-1), 203.0 (C-5).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$: 394.1625; found: 394.1615.

4.2.2. (*S*)-Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-oxohexanoate (**15c**)

Pyroglutamate **14** (6.08 g, 25.0 mmol) was treated with MeMgBr (3.0 M in THF, 10.4 mL, 31.3 mmol) according to GP–1 (addition at –55 °C, then 2 h at –40 °C) to give, after removal of the solvent under reduced pressure, amino ketone **15c**⁵ (6.11 g, 23.6 mmol, 94%) as a colorless oil.

(5) Amino ketone **15c** is a known, but not characterized compound: Ayesa, S.; Belda, O.; Björklund, C.; Nilsson, M.; Russo, F.; Sahlberg, C.; Wiktelius, D. PCT Int. Appl. WO 2013095275 A1, **2013**; *Chem. Abstr.* **2013**, 159, 166189.

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} +4.8$ (c 1.00, CHCl_3); $R_f = 0.65$ (petroleum ether–EtOAc, 1:2).

IR (ATR): 3465–3225, 2973, 2934, 1705, 1511, 1365, 1210, 1162, 1049, 1025, 753, 666 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.39 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.83 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.06 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.10 (s, 3 H, 6- H_3), 2.39–2.60 (m, 2 H, 4- H_2), 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 4.22 (m, 1 H, 2-H), 5.14 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, NH).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 26.5 (C-3), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.0 (C-6), 39.3 (C-4), 52.4 (OCH_3), 52.9 (C-2), 80.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155.5 (NCO_2), 172.9 (C-1), 207.5 (C-5).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$: 277.1758; found: 277.1758.

4.2.3. (S)-Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-oxo-6-phenylhexanoate (15e)

Pyroglutamate **14** (4.00 g, 16.5 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was treated with BnMgBr (1.4 M in THF, 42.3 mL, 59.2 mmol) according to GP–1 (addition at -40°C , then 4 h at -40°C) to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether– Et_2O , 1:0–1:2), amino ketone **15e** (2.99 g, 8.91 mmol, 54%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -14.1$ (c 1.00, MeOH); $R_f = 0.38$ (petroleum ether– Et_2O , 1:2).

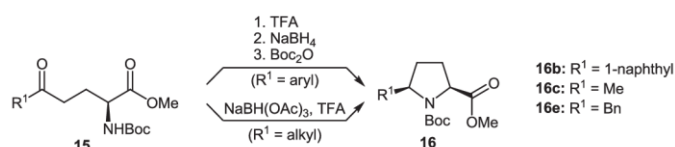
IR (ATR): 3470–3240, 2932, 1708, 1497, 1366, 1160, 1050, 1028, 736, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.87 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.11 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.46–2.69 (m, 2 H, 4- H_2), 3.69 (m, 2 H, 6- H_2), 3.71 (s, 3 H, OCH_3), 4.26 (m, 1 H, 2-H), 5.13 (d, J = 7.7 Hz, 1 H, NH), 7.21 (m, 2 H, Ph-H), 7.31 (m, 3 H, Ar-H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 26.6 (C-3), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.8 (C-4), 50.2 (C-6), 52.4 (OCH_3), 52.9 (C-2), 80.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.1, 128.8, 129.5 (CH-Ar), 134.1 (C_q -Ar), 155.5 (NCO_2), 172.9 (C-1), 207.1 (C-5).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$: 358.1625; found: 358.1624.

4.3. Esters 16



4.3.1. (2*S*,5*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl 5-(naphthalen-1-yl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (16b)

According to GP–2, the keto ester **15b** (2.85 g, 7.67 mmol) was reductively cyclized to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 3:1), a 90:10 mixture of pyrrolidine ester **16b** and its C5-epimer 5-*epi*-**16b**⁶ (1.27 g, 3.57 mmol, 47%) as a brownish gum.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +29.4$ (c 0.5, MeOH); $R_f = 0.50$ (petroleum ether–EtOAc, 3:1).

(6) 5-*Epi*-**16b** is a known compound: Trost, B. M.; Miede, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3016.

IR (ATR): 3060, 2979, 1743, 1691, 1390, 1365, 1200, 1156, 1128, 911, 781, 728 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): * δ = 1.10 (s, 4.5 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.14 (s, 0.45 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.45 (m, 4.95 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.91–2.14 (m, 2.20 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.24 (m, 1.10 H, 3-*HH*), 2.51 (m, 1.10 H, 4-*HH*), 3.81 (s, 0.15 H, OCH_3), 3.82 (s, 0.15 H, OCH_3), 3.85 (s, 3.00 H, OCH_3), 4.41 (dd, J = 9.4, 6.9 Hz, 0.50 H, 2-H), 4.52 (t, J = 7.2 Hz, 0.50 H, 2-H), 4.65 (d, J = 8.6 Hz, 0.05 H, 2-H), 4.75 (m, 0.05 H, 2-H), 5.66 (dd, J = 7.5, 3.2 Hz, 0.5 H, 5-H), 5.84 (m, 0.55 H, 5-H), 5.98 (d, J = 8.6 Hz, 0.05 H), 7.49 (m, 3.40 H, Ar-H), 7.75 (m, 1.10 H, Ar-H), 7.87 (m, 1.20 H, Ar-H), 7.96 (t, J = 7.0 Hz, 1 H, Ar-H), 8.23 (dd, J = 11.1, 7.3 Hz, 1 H, Ar-H). * 50:50 mixture of rotamers, 90:10 mixture of diastereomers.⁶

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): * δ = 28.1, 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.8, 29.2 (C-3), 33.1, 34.1 (C-4), 52.1, 52.3 (OCH_3), 59.2, 59.4 (C-5), 60.5, 61.1 (C-2), 80.2, 80.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 122.6, 123.0, 123.2, 123.5, 125.2, 125.77, 125.81, 127.1, 127.4, 129.0 (CH-Ar), 130.3, 130.5, 133.7, 134.1, 137.9, 139.0 (C_q -Ar), 154.0, 154.7 (1- CO_2), 173.6, 173.8 (2- CO_2). * Mixture of rotamers; signals of the minor diastereomer⁶ are not listed.

HRMS–ESI: m/z [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$: 378.1676; found: 378.1677.

4.3.2. (2*S*,5*S*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl 5-methylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (16c)

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.51 g, 30.7 mmol) was added at 0 °C to a solution of the ester **15c** (6.11 g, 23.6 mmol) in EtOAc (120 mL). After 10 min, TFA (7.80 mL, 11.6 g, 102 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to come to r.t. overnight and then quenched with sat. aq NaHCO_3 (200 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 200 mL) and the combined organic layers were washed with brine (2 \times 150 mL) and dried over MgSO_4 . Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 6:1–3:1) provided an inseparable 9:1 mixture of the known⁷ pyrrolidine **16c** and its C5-epimer (4.96 g, 20.4 mmol, 86%) as a colorless oil, $[\alpha]_D^{30} +30.2$ (c 1.00, CHCl_3) {ref. 7: $[\alpha]_D^{25} -28.4$ (c 1.00, MeOH)}.

The spectroscopic data of **16c** were consistent with those reported in literature.⁷

4.3.3. (2*S*,5*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl 5-benzylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (16e)

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.05 g, 9.69 mmol) was added at 0 °C to a solution of the ester **15e** (2.50 g, 7.45 mmol) in EtOAc (25 mL). After 10 min, TFA (2.47 mL, 3.65 g, 32.0 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to come to r.t. within 7 h, EtOAc (25 mL) was added, and then quenched with sat. aq NaHCO_3 (50 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 \times 50 mL) and the combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO_4 . Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 1:0–2:1) provided ester **16e**⁸ (2.09 g, 6.54 mmol, 88%) as a colorless oil.

(7) (a) Mohite, A. R.; Bhat, R. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5423. (b) Ref. 1j.

(8) Racemic **16e** is a known, but not characterized compound, which was prepared by hydrogenation of the corresponding pyrrole, see: Kaiser, H.-P.; Muchowski, J. M., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4203.

$[\alpha]_D^{27} -65.5$ (*c* 1.0, MeOH); $R_f = 0.48$ (petroleum ether–Et₂O, 1:1).

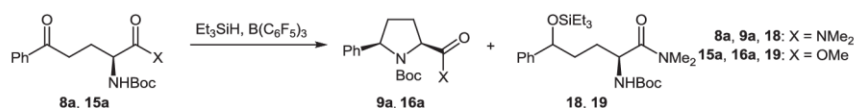
IR (ATR): 2975, 1750, 1693, 1388, 1365, 1199, 1167, 1140, 1113, 740, 700 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): * δ = 1.45 (m, 9.00 H, C(CH₃)₃), 1.67–1.89 (m, 2.00 H, 4-H₂), 2.03 (m, 1.00 H, 3-HH), 2.21 (m, 1.00 H, 3-HH), 2.60 (m, 1.00 H, 5-CHH), 3.28 (dd, *J* = 13.0, 4.0 Hz, 0.45 H, 5-CHH), 3.42 (dd, *J* = 13.2, 3.3 Hz, 0.55 H, 5-CHH), 3.77 (s, 3.00 H, OCH₃), 4.08 (m, 1.00 H, 5-H), 4.25 (t, *J* = 8.1 Hz, 0.55 H, 2-H), 4.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 0.45 H, 2-H), 7.14–7.35 (m, 5 H, Ph-H). * 55:45 mixture of rotamers.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): * δ = 28.3 (C-4), 28.4 (C(CH₃)₃), 28.8 (C-3), 29.5 (C-4), 39.8, 40.9 (5-CH₂), 52.1, 52.2 (OCH₃), 59.5, 60.0, 60.2, 60.4 (C-2, C-5), 80.1 (C(CH₃)₃), 126.2, 128.4, 128.5, 129.4, 129.5 (CH-Ph), 139.3 (C_q-Ph) 153.6, 154.3 (1-CO₂), 173.9, 174.0 (2-CO₂). * Mixture of rotamers.

HRMS–ESI: *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₁₈H₂₅NO₄Na: 342.1676; found: 342.1673.

4.4. Attempted One-Step Cyclizations of **8a** and **15a**



4.4.1. Reaction of **8a** with Et₃SiH–B(C₆F₅)₃

B(C₆F₅)₃ (15.3 mg, 29.9 μ mol) was slowly added to a solution of Et₃SiH (115 μ L, 83.4 mg, 718 μ mol) in anhydrous CH₂Cl₂ (2.5 mL). The amide **8a** (200 mg, 598 μ mol), dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (7.5 mL), was added at –78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 3 d. Sat. aq NaHCO₃ (10 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 1:0–1:1) delivered pyrrolidine **9a** (61.2 mg, 192 μ mol, 32%) and diastereomerically pure, silylated amide **18** (46.1 mg, 102 μ mol, 17%), both as colorless oils.

For characterization of **9a**, see article.

(2*S*)-2-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-*N,N*-dimethyl-5-phenyl-5-(triethylsilyloxy)pentanamide (**18**):

$[\alpha]_D^{21} -7.8$ (*c* 0.93, MeOH); $R_f = 0.70$ (petroleum ether–EtOAc 1:1).

IR (ATR): 3610–3360, 3360–3180, 2875, 1692, 1634, 1494, 1167, 1048, 1015, 848, 728, 700 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.51 (m, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.42 (s, 9 H, CH(CH₃)₃), 1.57 (m, 1 H), 1.72 (m, 3 H), 2.91 (s, 3 H, NCH₃), 2.98 (s, 3 H, NCH₃), 4.57 (m, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 5.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.18 (m, 1 H, Ph-H), 7.26 (m, 4 H, Ph-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 4.81 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.76 (Si(CH₂CH₃)₃), 28.3 (C(CH₃)₃), 28.5

(C-3), 35.6 (NCH₃), 35.9 (C-4), 37.0 (NCH₃), 50.1 (C-2), 74.1 (C-5), 79.4 (C(CH₃)₃), 125.8, 127.0, 128.0 (CH-Ph), 144.9 (C_q-Ph), 155.5 (NCO₂), 172.1 (C-1).

HRMS–ESI: m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₄H₄₂N₂O₄SiNa: 473.2806; found: 473.2800.

4.4.2. Reaction of **15a** with Et₃SiH–B(C₆F₅)₃

B(C₆F₅)₃ (15.3 mg, 29.9 μmol) was slowly added to a solution of Et₃SiH (115 μL, 83.4 mg, 718 μmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (2.5 mL). The ester **15a** (193 mg, 598 μmol), dissolved in anhydrous CH₂Cl₂ (7.5 mL), was added at –78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 3 d. Sat. aq NaHCO₃ (10 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, petroleum ether–Et₂O, 1:0–3:1) delivered diastereomerically pure, silylated ester **19** (206 mg, 471 μmol, 79%) as a colorless oil.

(2*S*)-Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-phenyl-5-(triethylsilyloxy)pentanoate (**19**):

[α]_D²¹ –24.2 (*c* 1.01, MeOH); *R*_f = 0.65 (petroleum ether–Et₂O 1:1).

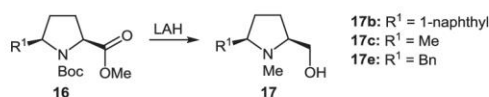
IR (ATR): 3470–3410, 3410–3190, 2953, 2876, 1743, 1714, 1165, 1003, 726, 700 cm^{–1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.52 (m, 6 H, Si(CH₂CH₃)₃), 0.87 (t, *J* = 7.9 Hz, 9 H, Si(CH₂CH₃)₃), 1.43 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.69 (m, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 4.29 (m, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 5.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H, NH), 7.20 (m, 1 H, Ph-H), 7.28 (m, 4 H, Ph-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 4.7 (Si(CH₂CH₃)₃), 6.7 (Si(CH₂CH₃)₃), 28.3 (C(CH₃)₃), 28.4 (C-3), 36.2 (C-4), 52.1 (OCH₃), 53.1 (C-2), 73.8 (C-5), 79.7 (C(CH₃)₃), 125.7, 127.0, 128.0 (CH-Ph), 144.9 (C_q-Ph), 155.3 (NCO₂), 173.3 (C-1).

HRMS–ESI: m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₃H₃₉NO₅SiNa: 460.2490; found: 460.2486.

4.5. Prolinols **17b**, **17c**, and **17e**



4.5.1. (2*S*,5*R*)-2-(Hydroxymethyl)-1-methyl-5-(naphthalen-1-yl)pyrrolidine (**17b**)

According to GP–3, a 9:1 mixture of the pyrrolidine ester **16b** and its C5-epimer (1.02 g, 2.87 mmol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH, 1:0–9:1), prolinol **17b** (567 mg, 2.35 mmol, 82%) as a brownish oil.

[α]_D²⁹ +133.7 (*c* 0.50, MeOH); *R*_f = 0.51 (CH₂Cl₂–MeOH, 9:1).

IR (ATR): 3600–3200, 2948, 1596, 1394, 1234, 1087, 1026, 799, 777, 732 cm^{–1}.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.72 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.05 (m, 2.00 H, 3- H_2), 2.30 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.41 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.78 (br s, 1 H, OH) 2.80 (tdd, J = 8.0, 3.4, 1.8 Hz, 1 H, 2-H), 3.61 (dd, J = 10.8, 1.7 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 3.88 (dd, J = 10.8, 3.4 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 4.26 (dd, J = 9.2, 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.50 (m, 3 H, Ar-H), 7.76 (m, 2H, Ar-H), 7.89 (m, 1 H, Ar-H), 8.16 (m, 1 H, Ar-H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 26.4 (C-3), 33.4 (C-4), 39.1 (1- CH_3), 61.7 (2- CH_2), 66.7 (C-2), 68.3 (C-5), 123.0, 123.2, 125.4, 125.8, 125.9, 127.3, 129.0 (CH-Ar), 131.8, 134.1, 139.0 (C_q -Ar).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}$: 242.1539; found: 242.1539.

4.5.2. (2*S*,5*S*)-2-(Hydroxymethyl)-1,5-dimethylpyrrolidine (17c)

According to GP–3, a 9:1 mixture of the pyrrolidine ester **16c** and its C5-epimer (2.25 g, 9.25 mmol) was reduced to give, after column chromatographic (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq, 25%), 80:18:2) removal of the minor diastereomer, prolinol **17c**⁹ (956 mg, 7.40 mmol, 80%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +30.2$ (c 2.00, CHCl_3); R_f = 0.26 (CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq, 25%), 90:8:2).

IR (ATR): 3600–3000, 2961, 2870, 2786, 1458, 1378, 1204, 1049, 1025, 946, 752 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3 H, 5- CH_3), 1.31 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.61–1.86 (m, 3 H, 3- H_2 , 4-*HH*), 2.23 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.36 (m, 1 H, 5-H), 2.45 (m, 1 H, 2-H), 2.95 (br s, 1 H, OH), 3.38 (dd, J = 10.8, 2.3 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 3.61 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1 H, 2-*CHH*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.2 (5- CH_3), 25.7 (C-3), 32.5 (C-4), 38.4 (1- CH_3), 61.8 (2- CH_2), 62.8 (C-5), 67.3 (C-2).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}$: 130.1226; found: 130.1227.

4.5.3. (2*R*,5*S*)-2-Benzyl-5-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidine (17e)

According to GP–3, the pyrrolidine ester **16e** (551 mg, 1.73 mmol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH, 1:0–9:1), prolinol **17e** (335 mg, 1.63 mmol, 94%) as a brownish oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +50.4$ (c 0.10, MeOH); R_f = 0.33 (CH_2Cl_2 –MeOH, 9:1).

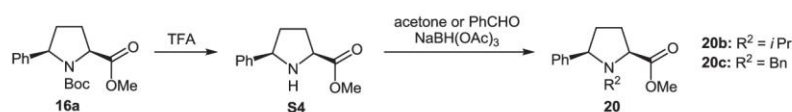
IR (ATR): 3500–3100, 2945, 2855, 2789, 1495, 1453, 1092, 1031, 744, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.62 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.77–1.98 (m, 3 H, 3-*HH*, 4- H_2), 2.54 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.65–2.89 (m, 3 H, 2-H, 5-H, 2-*CHH*), 3.12 (br s, 1 H, OH), 3.14 (dd, J = 13.0, 4.0 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 3.55 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1 H, 5-*CHH*), 3.80 (dd, J = 10.7, 3.6 Hz, 1 H, 5-*CHH*), 7.35 (m, 3 H, Ph-H), 7.44 (m, 2 H, Ph-H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 25.7 (C-4), 29.9 (C-3), 39.1 (1- CH_3), 40.8 (2- CH_2), 61.7 (5- CH_2), 67.3 (C-5), 68.6 (C-2), 126.1, 128.2, 129.4 (CH-Ph), 139.5 (C_q -Ph).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}$: 206.1539; found: 206.1538.

(9) Racemic **17c** is a known, but not characterized compound, which was prepared by reduction of the *N*-ethoxycarbonyl protected ethyl ester, see: Mizoguchi, T.; Iijima, I. *Yakugaku Zasshi* **1965**, 85, 641.

4.6. Esters **20b** and **20c**

The preparation of the known¹⁰ compound **S4** is described in the article (intermediate from **16a** to **20a**).

4.6.1. (2*S*,5*R*)-Methyl 1-isopropyl-5-phenylpyrrolidin-2-carboxylate (**20b**)

According to GP-4, pyrrolidine ester **S4** (650 mg, 3.17 mmol) was *N*-isopropylated with acetone- $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether-EtOAc, 9:1–5:1), ester **20b** (774 mg, 3.13 mmol, 99%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +48.3$ (*c* 1.00, MeOH); $R_f = 0.60$ (CH_2Cl_2).

IR (ATR): 2962, 1749, 1730, 1385, 1191, 1164, 1116, 1077, 757, 701 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, 1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H, 1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.85 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.97 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.03 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.09 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.91 (sept, $J = 6.6$ Hz, 1 H, 1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.75 (m, 1 H, 2-H), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 4.01 (dd, $J = 8.5$, 6.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.22 (m, 1 H, Ph-H), 7.32 (m, 2 H, Ph-H), 7.55 (m, 2 H, Ph-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.0$ (1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 21.6 (1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 30.5 (C-3), 36.3 (C-4), 49.1 (1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 51.9 (OCH_3), 59.8 (C-2), 65.9 (C-5), 126.8, 127.3, 128.3 (CH-Ph), 145.8 (C_q -Ph), 177.5 (1- CO_2).

HRMS-ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 248.1645; found: 248.1647.

4.6.2. (2*S*,5*R*)-Methyl 1-benzyl-5-phenylpyrrolidin-2-carboxylate (**20c**)

According to GP-4, pyrrolidine ester **S4** (616 mg, 3.00 mmol) was *N*-benzylated with benzaldehyde- $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether-EtOAc, 9:1–5:1), ester **20c** (851 mg, 2.88 mmol, 96%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +7.0$ (*c* 1.00, MeOH); $R_f = 0.52$ (petroleum ether-EtOAc, 9:1).

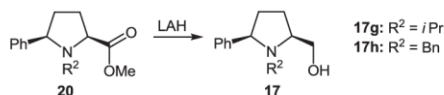
IR (ATR): 3028, 2950, 1745, 1732, 1454, 1195, 1167, 1130, 1075, 752, 698 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.91$ (m, 1 H, 4-*HH*), 2.00 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.09 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 3.47 (m, 2 H, 1-*CHH*, 2-H), 3.48 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (dd, $J = 9.4$, 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 3.91 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H, 1-*CHH*), 7.21 (m, 3 H, Ph-H), 7.27 (m, 3 H, Ph-H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2 H, Ph-H), 7.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H, Ph-H).

(10) (a) Haddad, M.; Imogai, H.; Larchevêque, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5680. (b) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305. (c) van Esseveldt, B. C. J.; Vervoort, P. W. H.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1791. (d) Stead, D.; O'Brien, P.; Sanderson, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1409.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 29.1 (C-3), 35.4 (C-4), 51.6 (OCH_3), 56.5 (1- CH_2), 64.8 (C-2), 69.1 (C-5), 127.1, 127.3, 127.8, 128.0, 128.5, 129.7 (CH-Ph), 137.7, 143.4 (C_q -Ph), 175.5 (1- CO_2).
 HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 296.1645; found: 296.1646.

4.7. Prolinols 17g and 17h



4.7.1. (2*S*,5*R*)-2-(Hydroxymethyl)-1-isopropyl-5-phenylpyrrolidine (17g)

According to GP-3, the pyrrolidine **20b** (620 mg, 2.51 mmol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH, 95:5), prolinol **17g** (519 mg, 2.37 mmol, 94%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +69.6$ (c 1.00, MeOH); R_f = 0.52 (petroleum ether–EtOAc, 1:1).

IR (ATR): 3500–3160, 2962, 2871, 1451, 1383, 1195, 1066, 1026, 756, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, 1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.73 (m, 1 H, 4- HH), 1.80 (m, 1 H, 3- HH), 1.91 (m, 1 H, 3- HH), 2.08 (m, 1 H, 4- HH), 2.91 (sept, J = 6.7 Hz, 1 H, 1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.08 (br s, 1 H, OH), 3.27 (m, 1 H, 2-H), 3.44 (dd, J = 10.3, 4.1 Hz, 1 H, 2- CHH), 3.61 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 1 H, 2- CHH), 4.02 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 1 H 5-H), 7.22 (m, 1 H, Ph-H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2 H, Ph-H), 7.37 (m, 2 H, Ph-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 17.9 (1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 20.9 (1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.4 (C-3), 35.8 (C-4), 49.8 (1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 59.1 (C-2), 65.2 (2- CH_2), 65.7 (C-5), 126.9, 128.4 (CH-Ph), 145.8 (C_q -Ph).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}$: 220.1696; found: 220.1694.

4.7.2. (2*S*,5*R*)-1-Benzyl-2-(hydroxymethyl)-5-phenylpyrrolidine (17h)

According to GP-3, the pyrrolidine **20c** (800 mg, 2.71 mmol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 1:1), prolinol **17h** (681 mg, 2.55 mmol, 94%) as a colorless gum.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +65.0$ (c 1.00, MeOH); R_f = 0.39 (petroleum ether–EtOAc, 4:1).

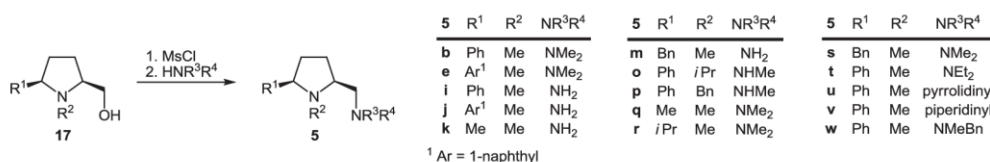
IR (ATR): 3570–3080, 2932, 2868, 1454, 1391, 1283, 1133, 1065, 1026, 746, 701 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.73 (m, 1 H, 4- HH), 1.89 (m, 1 H, 3- HH), 1.96 (m, 1 H, 3- HH), 2.04 (m, 1 H, 4- HH), 2.45 (s, 1 H, OH), 3.02 (m, 1 H, 2-H), 3.29 (d, J = 2.8 Hz, 2 H, 2- CH_2), 3.45 (d, J = 13.6 Hz, 1 H, 1- CHH), 3.75 (dd, J = 10.1, 6.1 Hz, 1 H, 5-H), 3.85 (d, J = 13.6 Hz, 1 H, 1- CHH), 7.16 (m, 2 H, Ph-H), 7.25 (m, 4 H, Ph-H), 7.36 (m, 2 H, Ph-H), 7.44 (m, 2 H, Ph-H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 27.8 (C-3), 35.2 (C-4), 56.2 (1- CH_2), 63.4 (2- CH_2), 63.9 (C-2), 70.0 (C-5), 127.36, 127.43, 127.6, 128.4, 128.7, 129.4 (CH-Ph), 138.4, 143.5 (C_q -Ph).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}$: 268.1696; found: 268.1696.

4.8. Diamines 5



4.8.1. (2*S*,5*R*)-2-(Dimethylaminomethyl)-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (5b)

According to GP-5, the alcohol **17a** (790 mg, 4.13 mmol) was mesylated and treated with HNMe₂•HCl (3.37 g, 41.3 mmol) and NEt₃ (5.76 mL, 4.18 g, 41.3 mmol) to give, after filtration over a pad of basic alumina (activity I, CH_2Cl_2 –MeOH–NH₃ (aq, 25%), 90:9:1) and column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH–NH₃ (aq, 25%), 98:1.8:0.2–90:9:1), prolinamine **5b** (589 mg, 2.70 mmol, 65%) as a yellowish oil.

For characterization of **5b**, see article.

4.8.2. (2*S*,5*R*)-2-(Dimethylaminomethyl)-1-methyl-5-(naphthalen-1-yl)pyrrolidine (5e)

According to GP-5, the alcohol **17b** (100 mg, 414 μmol) was mesylated and treated with HNMe₂•HCl (336 mg, 4.14 mmol) and NEt₃ (578 μL , 419 mg, 4.14 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH–NH₃ (aq, 25%), 99:0.9:0.1–95:4.5:0.5) and filtration over a pad of basic alumina (activity I, CH_2Cl_2 –MeOH, 9:1), prolinamine **5e** (60.1 mg, 224 μmol , 54%) as a colorless oil.

For characterization of **5e**, see 3.3.2.

4.8.3. (2*S*,5*S*)-2-(Aminomethyl)-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (5i)

According to GP-5, the alcohol **17a** (740 mg, 3.87 mmol) was mesylated and treated with aq ammonia (25%, 29 mL, 387 mmol) and MeOH (40 mL) to give, after column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH–NH₃ (aq, 25%), 95:4.5:0.5–80:18:2), prolinamine **5i** (624 mg, 3.28 mmol, 85%) as a yellowish oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +54.4$ (*c* 0.50, MeOH); R_f = 0.35 (CH_2Cl_2 –MeOH, 9:1, silica gel deactivated with NH₃).

IR (ATR): 3500–3140, 2945, 2782, 1491, 1451, 1365, 1200, 1119, 1028, 930, 911, 755, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.65 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.78 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.94 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.07 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.14 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.35 (br s, 2 H, NH), 2.55 (m, 1 H, 2-H), 2.79 (br d, J = 12.9 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.89 (dd, J = 12.9, 5.2 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 3.31 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.22 (m, 1 H, Ph-H), 7.32 (m, 4 H, Ph-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 26.8 (C-3), 34.5 (C-4), 39.1 (1- CH_3), 43.9 (2- CH_2), 67.2 (C-2), 72.5 (C-5), 127.1, 127.4, 128.4 (CH-Ph), 143.9 (C_q -Ph).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2$: 191.1543; found: 191.1542.

4.8.4. (2*S*,5*R*)-2-(Aminomethyl)-1-methyl-5-(naphthalen-1-yl)pyrrolidine (5j)

According to GP–5, the alcohol **17b** (200 mg, 829 μmol) was mesylated and treated with aq ammonia (25%, 1.2 mL, 16.0 mmol) and MeOH (3 mL) to give, after column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq, 25%), 99:0.9:0.1–90:9:1) and filtration over a pad of basic alumina (activity I, CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq, 25%), 90:9:1), prolinamine **5j** (97.0 mg, 404 μmol , 49%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} +137.4$ (c 0.50, MeOH); R_f = 0.38 (CH_2Cl_2 –MeOH, 9:1).

IR (ATR): 2945, 2842, 2783, 1595, 1509, 1455, 1203, 1051, 857, 798, 776 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.62–1.89 (m, 4 H, 3-*HH*, 4-*HH*, NH_2), 2.01 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.26 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.38 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.65 (m, 1 H, 2-H), 2.87 (d, J = 12.6 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.98 (dd, J = 12.9, 5.1 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 4.14 (t, J = 8.2 Hz, 1 H, 5-H), 7.49 (m, 3 H, Ar-H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, Ar-H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.88 (m, 1 H, Ar-H), 8.21 (m, 1 H, Ar-H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 26.8 (C-3), 33.0 (C-4), 39.4 (1- CH_3), 43.8 (2- CH_2), 67.5 (C-2), 68.5 (C-5), 123.39, 123.43, 125.3, 125.5, 125.9, 127.1, 128.8 (CH-Ar), 131.7, 134.0, 139.6 (C_q -Ar).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2$: 241.1699; found: 241.1699.

4.8.5. (2*S*,5*S*)-2-(Aminomethyl)-1,5-dimethylpyrrolidine (5k)

According to GP–5, the alcohol **17c** (243 mg, 1.88 mmol) was mesylated and treated with aq ammonia (25%, 5 mL, 66.7 mmol) and MeOH (5 mL) to give, after column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq, 25%), 90:9:1), prolinamine **5k** (58.0 mg, 452 μmol , 24%) as a yellowish oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.8$ (c 1.00, CHCl_3); R_f = 0.20 (CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq, 25%), 90:8:2).

IR (ATR): 3600–3000, 2961, 2925, 2851, 1459, 1319, 1151, 985, 818, 767 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 3 H, 5- CH_3), 1.22 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.43 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.50 (br s, 2 H, NH_2), 1.71 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.14 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.16 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 2.58 (dd, J = 12.7, 5.9 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.65 (dd, J = 12.7, 3.5 Hz, 1 H, 2-*CHH*).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.1 (5- CH_3), 26.2 (C-3), 31.8 (C-4), 38.8 (1- CH_3), 44.4 (2- CH_2), 62.7 (C-5), 68.6 (C-2).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_2$: 129.1386; found: 129.1387.

4.8.6. (2*S*,5*R*)-2-(Aminomethyl)-5-benzyl-1-methylpyrrolidine (5m)

According to GP-5, the alcohol **17e** (200 mg, 974 μ mol) was mesylated and treated with aq ammonia (25%, 700 μ L, 9.34 mmol) and MeOH (2 mL) to give, after column chromatography (1. silica gel, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq, 25%), 100:0:0-90:9:1; 2. silica gel, EtOAc-MeOH-NH₃ (aq, 25%), 90:9:1), prolinamine **5m** (63.1 mg, 309 μ mol, 32%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{29} +53.7$ (*c* 1.00, MeOH); $R_f = 0.17$ (CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq, 25%), 90:9:1).

IR (ATR): 2944, 2846, 2782, 1603, 1495, 1453, 1356, 1200, 1031, 743, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.52–1.75 (m, 4 H, 3-*HH*, 4-*HH*, NH₂), 1.76–1.97 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.53 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.55 (m, 1 H, 2-H), 2.67 (m, 2 H, 5-H, 5-*CHH*), 2.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 2 H, 2-CH₂), 3.16 (dd, *J* = 12.0, 2.9 Hz, 1H, 5-*CHH*), 7.35 (m, 3 H, Ph-H), 7.44 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 26.2 (C-3), 29.6 (C-4), 39.6 (1-CH₃), 41.0 (5-CH₂), 44.4 (2-CH₂), 68.6 (C-2), 69.0 (C-5), 126.0, 128.2, 129.4 (CH-Ph), 139.9 (C_q-Ph).

HRMS-ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₃H₂₁N₂: 205.1699; found: 205.1698.

4.8.7. (2*S*,5*R*)-1-Isopropyl-2-(methylaminomethyl)-5-phenylpyrrolidine (5o)

According to GP-5, the alcohol **17g** (160 mg, 750 μ mol) was mesylated and treated with aq NH₂Me (40%, 2.05 mL, 22.5 mmol), NEt₃ (105 μ L, 75.9 mg, 750 μ mol), and MeOH (6 mL) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq, 25%), 97:2.7:0.3-90:9:1), prolinamine **5o** (134 mg, 577 μ mol, 77%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{24} +66.7$ (*c* 1.00, MeOH); $R_f = 0.32$ (CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq, 25%), 90:9:1).

IR (ATR): 2962, 2932, 2787, 1450, 1382, 1195, 1113, 1027, 753, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H, 1-CH(CH₃)₂), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, 1-CH(CH₃)₂), 1.67 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.76 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.86 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.07 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.54 (s, 3 H, NCH₃), 2.64 (dd, *J* = 11.5, 7.2 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.69 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.94 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1 H, 1-CH(CH₃)₂), 3.27 (m, 1 H, 2-H), 3.38 (br s, 1 H, NH), 3.98 (dd, *J* = 8.7, 6.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.19 (m, 1 H, Ph-H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, Ph-H), 7.37 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 18.3 (1-CH(CH₃)₂), 20.6 (1-CH(CH₃)₂), 29.9 (C-3), 35.9 (C-4), 36.7 (NCH₃), 50.2 (1-CH(CH₃)₂), 58.0 (C-2), 58.4 (2-CH₂), 65.1 (C-5), 126.6, 126.8, 128.2 (CH-Ph), 146.9 (C_q-Ph).

HRMS-ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₂₅N₂: 233.2012; found: 233.2011.

4.8.8. (2*S*,5*R*)-1-Benzyl-2-(methylaminomethyl)-5-phenylpyrrolidine (5p)

According to GP-5, the alcohol **17h** (160 mg, 598 μ mol) was mesylated and treated with aq NH₂Me (40%, 1.63 mL, 17.9 mmol), NEt₃ (83.5 μ L, 60.5 mg, 598 μ mol), and MeOH (5 mL) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq, 25%), 99:0.9:0.1-90:9:1),

prolinamine **5p** (129 mg, 460 μ mol, 77%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{27} +35.4$ (*c* 1.00, MeOH); $R_f = 0.23$ (CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 95:4.5:0.5).

IR (ATR): 3028, 2931, 2791, 1493, 1453, 1127, 1105, 1076, 1028, 754, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.72 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.90 (m, 2 H, 3-*H*₂), 2.01 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.16 (s, 3 H, NCH₃), 2.24 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.43 (dd, *J* = 11.5, 2.8 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.98 (m, 2 H, 2-*H*, NH), 3.33 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H, 1-*CHH*), 3.64 (d, *J* = 9.9, 6.1 Hz, 1 H, 5-*H*), 3.83 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, 1-*CHH*), 7.18 (m, 3 H, Ph-*H*), 7.23 (m, 3 H, Ph-*H*), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, Ph-*H*), 7.44 (d, *J* = 7.4 Hz, 2 H, Ph-*H*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.6 (C-3), 34.9 (C-4), 36.4 (NCH₃), 55.4 (2-CH₂), 57.0 (1-CH₂), 63.2 (C-2), 70.3 (C-5), 126.9, 127.1, 127.6, 128.1, 128.4, 129.1 (CH-Ph), 139.4, 144.9 (C_q-Ph).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₂₅N₂: 281.2012; found: 281.2014.

4.8.9. (2*S*,5*S*)-2-(Dimethylaminomethyl)-1,5-dimethylpyrrolidine (**5q**)

According to GP-5, the alcohol **17c** (242 mg, 1.87 mmol) was mesylated and treated with HNMe₂•HCl (1.52 g, 18.6 mmol), K₂CO₃ (2.59 g, 18.7 mmol), and CH₂Cl₂ (5 mL) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 90:9:1), prolinamine **5q** (54.0 mg, 346 μ mol, 18%) as a yellowish oil.

$[\alpha]_D^{25} -20.9$ (*c* 1.00, CHCl₃); $R_f = 0.15$ (CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 90:8:2).

IR (ATR): 2960, 2781, 1711, 1674, 1458, 1376, 1157, 1116, 798 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H, 5-CH₃), 1.35 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.50 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.80 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.91 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.21 (m, 2 H, 5-*H*, 2-*CHH*), 2.22 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.29 (s, 3 H, N(CH₃)), 2.31 (m, 1 H, 2-*H*), 2.42 (dd, *J* = 11.2, 3.4 Hz, 1 H, 2-*CHH*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (5-CH₃), 28.9 (C-3), 31.8 (C-4), 39.5 (1-CH₃), 46.5 (N(CH₃)₂), 63.0 (C-5), 65.3 (C-2), 65.6 (2-CH₂).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₉H₂₁N₂: 157.1699; found: 157.1701.

4.8.10. (2*S*,5*R*)-2-(Dimethylaminomethyl)-5-isopropyl-1-methylpyrrolidine (**5r**)

According to GP-5, the alcohol **17d** (60.0 mg, 382 μ mol) was mesylated and treated with HNMe₂•HCl (311 mg, 3.82 mmol) and K₂CO₃ (528 mg, 3.82 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 90:9:1), prolinamine **5r** (16.0 mg, 86.8 μ mol, 23%) as a yellowish oil.

$[\alpha]_D^{25} -35.6$ (*c* 1.00, CHCl₃); $R_f = 0.27$ (CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 90:8:2).

IR (ATR): 2956, 2764, 1457, 1385, 1262, 1160, 1104, 1032, 847 cm⁻¹.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.43 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 1.56 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.77 (m, 1 H, CH(CH₃)₂), 1.87 (m, 1

H, 3-*HH*), 2.17 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 2.24 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.26 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.39 (m, 2 H, 2-CH₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.6 (CH(CH₃)₂), 20.4 (CH(CH₃)₂), 23.3 (C-4), 29.0 (CH(CH₃)₂), 29.5 (C-3), 40.4 (1-CH₃), 46.6 (N(CH₃)₂), 65.4 (2-CH₂), 65.5 (C-2), 72.6 (C-5).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₁H₂₅N₂: 185.2012; found: 185.2011.

4.8.11. (2*R*,5*S*)-2-Benzyl-5-(dimethylaminomethyl)-1-methylpyrrolidine (5s)

According to GP-5, the alcohol **17c** (200 mg, 974 μmol) was mesylated and treated with HNMe₂•HCl (794 mg, 9.74 mmol) and NEt₃ (1.36 mL, 986 mg, 9.74 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 100:0:0–90:9:1), prolinamine **5s** (100 mg, 430 μmol, 44%) as a colorless, highly viscous oil.

[α]_D²⁹ +7.2 (*c* 0.50, MeOH); *R_f* = 0.47 (CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 95:4.5:0.5).

IR (ATR): 2942, 2766, 1453, 1348, 1155, 1030, 850, 742, 698 cm^{–1}.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.52 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 1.66 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.88 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.26 (m, 1 H, 5-*CHH*), 2.27 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.46 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.47 (m, 4 H, 2-H, 5-H, 2-*CHH*, 5-*CHH*), 3.08 (dd, *J* = 17.6, 8.6 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 7.20 (m, 3 H, Ph-H), 7.28 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 28.6 (C-4), 29.5 (C-3), 40.0 (1-CH₃), 41.0 (2-CH₂), 46.4 (N(CH₃)₂), 65.2 (C-5), 65.4 (5-CH₂), 69.4 (C-2), 126.0, 128.2, 129.2 (CH-Ph), 140.0 (C_q-Ph).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₂₅N₂: 233.2012; found: 233.2013.

4.8.12. (2*S*,5*R*)-2-(Diethylaminomethyl)-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (5t)

According to GP-5, the alcohol **17a** (100 mg, 523 μmol) was mesylated and treated with HNEt₂ (1.08 mL, 764 mg, 10.5 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH, 1:0–9:1) and filtration over a pad of basic alumina (activity I, CH₂Cl₂–MeOH, 9:1), prolinamine **5t** (51.0 mg, 207 μmol, 40%) as a brownish oil.

[α]_D²² +1.8 (*c* 1.00, MeOH); *R_f* = 0.18 (CH₂Cl₂–MeOH, 9:1).

IR (ATR): 2966, 2791, 1452, 1383, 1291, 1201, 1067, 1039, 754, 699 cm^{–1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 H, N(CH₂CH₃)₂), 1.70 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.04 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.19 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.44 (dd, *J* = 12.4, 8.3 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.59 (m, 6 H, 2-H, 2-*CHH*, N(CH₂CH₃)₂), 3.24 (m, 1 H, 5-H), 7.22 (m, 1 H, Ph-H), 7.33 (m, 4 H, Ph-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 12.0 (N(CH₂CH₃)₂), 29.7 (C-3), 34.1 (C-4), 39.8 (1-CH₃), 48.2 (N(CH₂CH₃)₂), 58.6 (2-CH₂), 65.3 (C-2), 72.8 (C-5), 127.0, 127.5, 128.4 (CH-Ph), 144.1 (C_q-Ph).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₆H₂₇N₂: 247.2169; found: 247.2168.

4.8.13. (2*R*,5*S*)-1-Methyl-2-phenyl-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidine (5u)

According to GP-5, the alcohol **17a** (180 mg, 941 μ mol) was mesylated and treated with pyrrolidine (1.57 mL, 1.34 g, 18.8 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH, 1:0–9:1) and filtration over a pad of basic alumina (activity I, CH₂Cl₂–MeOH, 9:1), prolinamine **5u** (119 mg, 487 μ mol, 52%) as a slightly brownish oil.

For characterization of **5u**, see article.

4.8.14. (2*R*,5*S*)-1-Methyl-2-phenyl-5-(piperidin-1-ylmethyl)pyrrolidine (5v)

According to GP-5, the alcohol **17a** (180 mg, 941 μ mol) was mesylated and treated with piperidine (1.86 mL, 1.60 g, 18.8 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH, 1:0–9:1) and filtration over a pad of basic alumina (activity I, CH₂Cl₂–MeOH, 9:1), prolinamine **5v** (123 mg, 476 μ mol, 51%) as a slightly yellowish oil.

$[\alpha]_D^{22} +12.7$ (*c* 1.00, MeOH); *R_f* = 0.28 (CH₂Cl₂–MeOH, 9:1).

IR (ATR): 2932, 2772, 1452, 1154, 1119, 1057, 1038, 991, 836, 754, 699 cm^{–1}.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45 (m, 2 H, 3'-H₂), 1.60 (m, 4 H, 2× 2'-H₂), 1.71 (m, 2 H, 3-HH, 4-HH), 2.05 (m, 2 H, 3-HH, 4-HH), 2.21 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.36 (dd, *J* = 13.3, 8.6 Hz, 1 H, 5-CHH), 2.46 (m, 4 H, 2× 1'-H₂), 2.60 (m, 2 H, 5-H, 5-CHH), 3.23 (m, 1 H, 2-H), 7.23 (m, 1 H, Ph-H), 7.33 (m, 4 H, Ph-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.6 (C-3'), 26.2 (C-2'), 30.0 (C-4), 34.1 (C-3), 39.8 (1-CH₃), 55.6 (C-1'), 64.2 (C-5), 65.1 (5-CH₂), 72.7 (C-2), 127.0, 127.5, 128.4 (CH-Ph), 144.1 (C_q-Ph).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₇H₂₇N₂: 259.2169; found: 259.2168.

4.8.15. (2*S*,5*R*)-2-(Benzyl(methyl)aminomethyl)-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (5w)

According to GP-5, the alcohol **17a** (100 mg, 523 μ mol) was mesylated and treated with HNMeBn (1.35 mL, 1.27 g, 10.5 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH, 95:5–90:10) and filtration over a pad of basic alumina (activity I, CH₂Cl₂–MeOH, 9:1), prolinamine **5w** (113 mg, 384 μ mol, 73%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} -3.3$ (*c* 0.50, MeOH); *R_f* = 0.51 (petroleum ether–EtOAc, 3:1).

IR (ATR): 2945, 2837, 2778, 1493, 1452, 1072, 1026, 755, 737, 697 cm^{–1}.

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (m, 1 H, 4-HH), 1.78 (m, 1 H, 3-HH), 2.07 (m, 2 H, 3-HH, 4-HH), 2.23 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.30 (s, 3 H, NCH₃), 2.50 (dd, *J* = 13.3, 8.9 Hz, 1 H, 2-CHH), 2.65 (m, 2 H, 2-H, 2-CHH), 3.27 (dd, *J* = 9.3, 6.5 Hz, 1 H, 5-H), 3.57 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, NCHHPh), 3.63 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H, NCHHPh), 7.23–7.41 (m, 10 H, Ph-H).

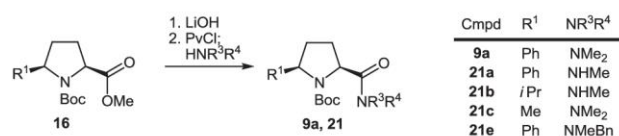
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.3 (C-3), 34.1 (C-4), 39.8 (1-CH₃), 43.4 (NCH₃), 62.8 (2-CH₂), 63.4 (NCH₂Ph), 64.9 (C-2), 72.9 (C-5), 126.96, 127.00, 127.5, 128.3, 128.4, 129.1 (CH-Ph), 139.6, 144.0 (C_q-Ph).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₂₇N₂: 295.2169; found: 295.2171.

5. Synthesis of Diamines 5 According to Route III

The preparation of compounds **21d** and **5u** is described in the article. For the reduction of **9a** to **5b**, see Route I.

5.1. Amides **9a** and **21**



5.1.1. (2*S*,5*R*)-*tert*-Butyl 2-dimethylcarbamoyl-5-phenylpyrrolidine-1-carboxylate (**9a**)

According to GP-6, the ester **16a** (1.36 g, 4.46 mmol) was saponified, activated with PvCl , and treated with $\text{HNMe}_2 \cdot \text{HCl}$ to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 3:1–0:1), pyrrolidine amide **9a** (1.30 g, 4.09 mmol, 92 %) as a slightly yellowish oil.

For characterization of **9a**, see article.

5.1.2. (2*S*,5*R*)-*tert*-Butyl 2-(methylcarbamoyl)-5-phenylpyrrolidine-1-carboxylate (**21a**)

According to GP-6, the ester **16a** (1.36 g, 4.46 mmol) was saponified, activated with PvCl in THF (45 mL), and treated with aq H_2NMe (40%) to give, after column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq, 25%), 99:0.9:0.1–96:3.6:0.4), pyrrolidine amide **21a** (1.17 g, 3.84 mmol, 86%) as a colorless solid.

Mp 136–138 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +24.5$ (c 1.00, MeOH); $R_f = 0.41$ (CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq, 25%), 95:4.5:0.5).

IR (ATR): 3358, 2982, 1670, 1552, 1397, 1365, 1150, 1120, 766, 741, 700 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): * δ = 1.15 (br s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.83–2.05 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.27 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.51 (br s, 1 H, 3-*HH*), 2.88 (m, 3 H, NCH_3), 4.42 (br s, 1 H, 2-H), 4.63 (br s, 1 H, 5-H), 7.24 (m, 5 H, Ph-H). * Broad signals due to rotamers close to the coalescence temperature.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): * δ = 26.4 (NCH_3), 27.1 (br, C-3), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.1 (br, C-4), 61.5 (br, C-2), 63.8 (br, C-5), 80.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126.3, 126.9, 128.4 (CH-Ph), 144.0 (br, C_q -Ph), 156.3 (br, 1- CO_2), 172.9 (2-CON). * Broad signals due to rotamers close to the coalescence temperature.

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$: 305.1860; found: 305.1860.

5.1.3. (2*R*,5*S*)-*tert*-Butyl 2-isopropyl-5-(methylcarbamoyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**21b**)

According to GP-6, the ester **16d** (819 mg, 3.02 mmol) was saponified, activated with PvCl , and treated with aq H_2NMe (40%; MeOH (4 mL) was added as a cosolvent) to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 2:1–1:1), pyrrolidine amide **21b** (670 mg, 2.48 mmol, 82%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{31}$ –38.0 (*c* 1.00, MeOH); R_f = 0.39 (petroleum ether–EtOAc, 1:1).

IR (ATR): 3420–3220, 2962, 1667, 1549, 1384, 1366, 1253, 1166, 1119, 931 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.77 (br d, J = 3.7 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87 (br d, J = 5.4 Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.45 (s, 9.0 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.77 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, 3- H_2), 1.89 (br s, 1 H, 4- HH), 1.98 (sept, J = 6.9 Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.32 (br s, 1 H, 4- HH), 2.79 (d, J = 4.9 Hz, 3 H, NCH_3), 3.67 (br d, J = 5.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.27 (br s, 1 H, 5-H), 6.91 (br s, 1 H, NH). * Broad signals due to rotamers close to the coalescence temperature.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 17.2 (br, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 20.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.7 (br, C-4, NCH_3), 26.2 (C-3), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.3 (br, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 61.1 (br, C-5), 64.7 (br, C-2), 80.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 156.5 (br, 1- CO_2), 173.1 (5-CON). * Broad signals due to rotamers close to the coalescence temperature.

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$: 271.2016; found: 271.2016.

5.1.4. (2*S*,5*S*)-*tert*-Butyl 2-(dimethylcarbamoyl)-5-methylpyrrolidine-1-carboxylate (**21c**)

According to GP–6, a 9:1 mixture of the pyrrolidine ester **16c** and its C5-epimer (854 mg, 3.51 mmol) was saponified, activated with PvCl , and treated with $\text{HNMe}_2 \cdot \text{HCl}$ to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether– Et_2O , 2:1–0:1), the known¹¹ pyrrolidine amide **21c** (792 mg, 3.09 mmol, 88%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{29}$ –14.3 (*c* 1.00, MeOH); R_f = 0.24 (Et_2O).

IR (ATR): 2975, 2934, 1694, 1659, 1456, 1392, 1366, 1257, 1174, 1123, 1084 cm^{-1} .

^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (d, J = 6.2 Hz, 1.65 H, 5- CH_3), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 1.35 H, 5- CH_3), 1.39 (s, 4.0 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.45 (s, 5.0 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.70 (m, 1 H, 4- HH), 1.82–2.14 (m, 3 H, 3- H_2 , 4- HH), 2.97 (s, 1.65 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.98 (s, 1.35 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.06 (s, 1.35 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.10 (s, 1.65 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.91 (m, 0.55 H, 5-H), 4.04 (m, 0.45 H, 5-H), 4.55 (t, J = 7.5 Hz, 0.45 H, 2-H), 4.69 (dd, J = 8.1, 5.5 Hz, 0.55 H, 2-H). * 55:45 mixture of rotamers.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 19.7, 20.6 (5- CH_3), 28.2 (C-3), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 (C-3, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.9, 32.6 (C-4), 36.1, 36.2, 37.1, 37.2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 54.2, 54.4 (C-5), 57.5, 57.7 (C-2), 79.4, 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 153.5, 154.5 (1- CO_2), 172.6, 173.0 (2-CON). * Mixture of rotamers.

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$: 257.1860; found: 257.1864.

5.1.5. (2*S*,5*R*)-*tert*-Butyl 2-(benzyl(methyl)carbamoyl)-5-phenylpyrrolidine-1-carboxylate (**21e**)

According to GP–6, the ester **16a** (160 mg, 524 μmol) was saponified, activated with PvCl , and treated with HNMeBn to give, after column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 9:1–2:1), pyrrolidine amide **21e** (196 mg, 498 μmol , 95%) as a colorless oil.

(11) Amide **21d** is a known, but only partially characterized (^1H NMR, MS) compound: Miyazaki, M.; Naito, H.; Sugimoto, Y.; Yoshida, K.; Kawato, H.; Okayama, T.; Shimizu, H.; Miyazaki, M.; Kitagawa, M.; Seki, T.; Fukutake, S.; Shiose, Y.; Aonuma, M.; Soga, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4319.

$[\alpha]_D^{30} +25.3$ (*c* 1.00, MeOH); $R_f = 0.33$ (petroleum ether–EtOAc, 1:1).

IR (ATR): 2973, 2934, 1691, 1659, 1454, 1391, 1365, 1157, 1125, 701 cm^{-1}

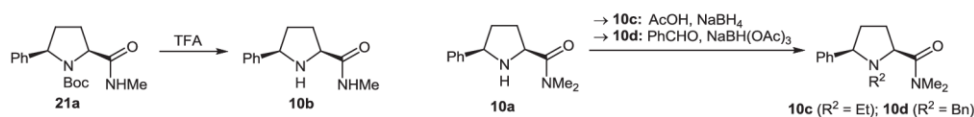
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = * 1.12 (s, 6.4 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.37 (s, 1.6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.43 (s, 1.0 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.83–2.12 (m, 1.7 H, 3- H_2), 2.19 (m, 1.6 H, 3- HH , 4- H_2), 2.32 (m, 0.7 H, 4- HH), 3.02 (s, 0.6 H, NCH_3), 3.05 (s, 2.4 H, NCH_3), 4.46–4.80 (m, 2.6 H, 2-H, 5-H, NCH/Ph), 4.92 (m, 1.4 H, 2-H, 5-H, NCH/Ph), 7.21 (m, 1 H, Ph-H), 7.30 (m, 6 H, Ph-H), 7.38 (m, 1 H, Ph-H), 7.75 (m, 2 H, Ph-H). * 70:20:10 mixture of rotamers.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): * δ = 28.1, 28.2, 28.4, 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.9, 29.1, 29.5, 29.7 (C-3), 34.57 (C-4), 34.64, 34.8 (NCH_3), 34.9 (C-4), 35.0 (NCH_3), 35.8, 35.9 (C-4), 51.4, 51.5, 53.4 (NCH_2Ph), 57.7, 58.0, 58.18, 58.24 (C-2), 62.6, 62.9, 63.5, 63.6 (C-5), 79.8, 79.9, 80.1, 80.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126.4, 126.55, 126.57, 126.61, 126.66, 126.73, 126.9, 127.0, 127.3, 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.12, 128.14, 128.3, 128.39, 128.42, 128.8, 129.0, 129.1 (CH-Ph), 136.8, 137.1, 137.3, 143.5, 143.7, 144.5, 144.7 ($\text{C}_q\text{-Ph}$), 154.0, 154.75, 154.77 (1- CO_2), 172.9, 173.1, 173.5 (2-CON).

* Mixture of rotamers.

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + 2\text{H} - \text{Boc}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$: 295.1805; found: 295.1807.

5.2. Amides 10b–d



5.2.1. (2*S*,5*R*)-*N*-Methyl-5-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (**10b**)

A solution of the amide **21a** (660 mg, 2.17 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL) was treated at r.t. with TFA (3.34 mL, 4.94 g, 43.4 mmol) and stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was diluted five times with CH_2Cl_2 (20 mL) and evaporated again, in order to remove excess TFA. Filtration through a pad of basic alumina (activity I, CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq, 25%), 90:9:1) afforded the *N*-deprotected amide **10b** (432 mg, 2.11 mmol, 97%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{28} -31.0$ (*c* 1.00, MeOH); $R_f = 0.27$ (CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq, 25%), 95:4.5:0.5).

IR (ATR): 3390–3220, 2944, 1651, 1527, 1493, 1408, 1276, 1246, 1105, 756, 699 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.62 (m, 1 H, 4- HH), 2.14 (m, 2 H, 3- HH , 4- HH), 2.30 (m, 1 H, 3- HH), 2.46 (br s, 1 H, NH), 2.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 3 H, NCH_3), 3.90 (dd, $J = 10.1$, 3.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.33 (dd, $J = 10.2$, 5.8 Hz, 1 H, 5-H), 7.27 (m, 1 H, Ph-H), 7.36 (m, 4 H, Ph-H), 7.70 (br s, 1 H, NH).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 26.0 (NCH_3), 31.1 (C-3), 33.8 (C-4), 60.1 (C-2), 63.1 (C-5), 126.6, 127.3, 128.6 (CH-Ph), 143.9 ($\text{C}_q\text{-Ph}$), 176.1 (2-CON).

HRMS–ESI: m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$: 205.1335; found: 205.1334.

5.2.2. (2*S*,5*R*)-1-Ethyl-*N,N*-dimethyl-5-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (10c)

NaBH₄ (81.5 mg, 2.15 mmol) was portionwise added at 0 °C to a solution of the amide **10a** (100 mg, 458 μmol) in AcOH (0.8 mL). After the gas evolution had ceased, the solution was heated to 60 °C for 2 h. CH₂Cl₂ (10 mL) and sat. aq NaHCO₃ (10 mL) were slowly added and the reaction mixture was made basic with solid Na₂CO₃. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (4 × 10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 98:1.8:0.2–90:9:1) afforded the amide **10c** (105 mg, 426 μmol, 93%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{29} +41.4$ (*c* 1.00, MeOH); *R_f* = 0.40 (CH₂Cl₂–MeOH, 19:1).

IR (ATR): 2965, 2932, 1654, 1636, 1492, 1454, 1397, 1136, 1062, 761, 703 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 1-CH₂CH₃), 1.83 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.91 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.16 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.39 (dq, *J* = 13.1, 7.1 Hz, 1 H, 1-*CHH*), 2.64 (dq, *J* = 13.0, 7.4 Hz, 1 H, 1-*CHH*), 2.99 (s, 3 H, NCH₃), 3.31 (s, 3 H, NCH₃), 3.56 (dd, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1 H, 5-H), 3.60 (dd, *J* = 9.0, 6.8 Hz, 1 H, 2-H), 7.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H, Ph-H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, Ph-H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 12.3 (1-CH₂CH₃), 28.1 (C-3), 35.1 (C-4), 36.6 (NCH₃), 37.1 (NCH₃), 47.2 (1-CH₂), 66.7 (C-2), 69.5 (C-5), 127.1, 127.6, 128.5 (CH-Ph), 144.0 (C_q-Ph), 174.4 (2-CON).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₅H₂₃N₂O: 247.1805; found: 247.1805.

5.2.3. (2*S*,5*R*)-1-Benzyl-*N,N*-dimethyl-5-phenylpyrrolidine-2-carboxamide (10d)

According to GP-4, the amide **10a** (100 mg, 458 μmol) was *N*-benzylated with benzaldehyde–NaBH(OAc)₃ to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 100:0:0–95:4.5:0.5), pyrrolidine amide **10d** (134 mg, 434 μmol, 95%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{32} +27.6$ (*c* 1.00, MeOH); *R_f* = 0.35 (EtOAc).

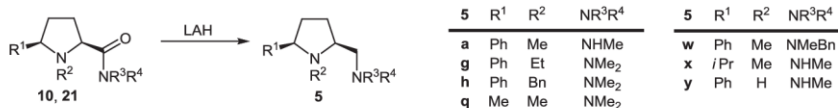
IR (ATR): 3027, 2937, 2798, 1634, 1491, 1452, 1395, 1116, 747, 697 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.88 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.95 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.11 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.68 (s, 3 H, NCH₃), 2.91 (s, 3 H, NCH₃), 3.41 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H, 1-*CHH*), 3.61 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 3.86 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H, 1-*CHH*), 7.18 (m, 3 H, Ph-H), 7.26 (m, 3 H, Ph-H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, Ph-H), 7.58 (m, 2 H, Ph-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 28.0 (C-3), 35.0 (C-4), 36.1 (NCH₃), 36.7 (NCH₃), 56.4 (1-CH₂), 65.0 (C-2), 69.1 (C-5), 127.1, 127.3, 127.8, 127.9, 128.6, 129.7 (CH-Ph), 137.3, 143.3 (C_q-Ph), 173.7 (2-CON).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₀H₂₅N₂O: 309.1961; found: 309.1967.

5.3. Diamines 5



5.3.1. (2*S*,5*R*)-2-Methylaminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (5a)

According to GP-3, the amide **21a** (100 mg, 372 μ mol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 95:4.5:0.5–85:13.5:1.5), prolinamine **5a** (54.6 mg, 267 μ mol, 82%) as a yellowish oil.

For characterization of **5a**, see ref. 3.

5.3.2. (2*S*,5*R*)-2-Dimethylaminomethyl-1-ethyl-5-phenylpyrrolidine (5g)

According to GP-3, the amide **10c** (50.0 mg, 203 μ mol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH, 95:5), prolinamine **5g** (44.8 mg, 193 μ mol, 95%) as a colorless oil.

For characterization of **5g**, see 3.5.

5.3.3. (2*S*,5*R*)-1-Benzyl-2-dimethylaminomethyl-5-phenylpyrrolidine (5h)

According to GP-3, the amide **10d** (172 mg, 557 μ mol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 90:9:1), prolinamine **5h** (146 mg, 495 μ mol, 89%) as a colorless oil.

For characterization of **5h**, see article.

5.3.4. (2*S*,5*S*)-2-(Dimethylaminomethyl)-1,5-dimethylpyrrolidine (5q)

According to GP-3, the amide **21c** (250 mg, 975 μ mol) was reduced to give, after column chromatography (basic alumina, activity I, CH₂Cl₂–MeOH, 100:0–98:2), prolinamine **5q** (150 mg, 962 μ mol, 98%) as a yellowish oil.

For characterization of **5q**, see 4.8.9.

5.3.5. (2*S*,5*R*)-2-Benzyl(methyl)aminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (5w)

According to GP-3, the amide **21e** (100 mg, 253 μ mol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 190:9:1), prolinamine **5w** (62.3 mg, 212 μ mol, 84%) as a colorless oil.

For characterization of **5w**, see 4.8.15.

5.3.6. (2*R*,5*S*)-2-Isopropyl-1-methyl-5-(methylaminomethyl)pyrrolidine (5x)

According to GP-3, the amide **21b** (93.0 mg, 344 μ mol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 93:6.3:0.7), prolinamine **5x** (43.3 mg, 254 μ mol, 74%) as a yellowish oil.

$[\alpha]_D^{20}$ +0.7 (*c* 0.50, MeOH); R_f = 0.23 (CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 90:9:1).

IR (ATR): 2958, 2780, 1651, 1593, 1466, 1366, 1293, 1041 cm⁻¹.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 0.87 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂), 1.47 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.58 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 1.79 (m, 2 H, 4-*HH*, CH(CH₃)₂), 2.16 (br s, 1 H, NH), 2.23 (m, 1 H, 2-H), 2.24 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.47 (s, 3 H, NHCH₃), 2.49 (m, 1 H, 5-H), 2.56 (dd, *J* = 11.3, 5.6 Hz, 1 H, 5-*CHH*), 2.65 (dd, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 1 H, 5-*CHH*).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 15.6 (CH(CH₃)₂), 20.4 (CH(CH₃)₂), 23.6 (C-3), 27.7 (C-4), 29.1 (CH(CH₃)₂), 37.1 (NHCH₃), 40.2 (1-CH₃), 55.0 (5-CH₂), 66.3 (C-5), 72.4 (C-2).

HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₀H₂₃N₂: 171.1856; found: 171.1855.

5.3.7. (2*S*,5*R*)-2-Methylaminomethyl-5-phenylpyrrolidine (5y)

According to GP-3, the amide **10b** (250 mg, 1.22 mmol) was reduced to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 90:9:1–85:13.5:1.5), prolinamine **5y** (144 mg, 757 μ mol, 62%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{29}$ +41.2 (*c* 1.00, MeOH); R_f = 0.16 (CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq, 25%), 90:9:1).

IR (ATR): 3600–3050, 2934, 1555, 1491, 1451, 1374, 1350, 1065, 1028, 813, 756, 700 cm⁻¹.

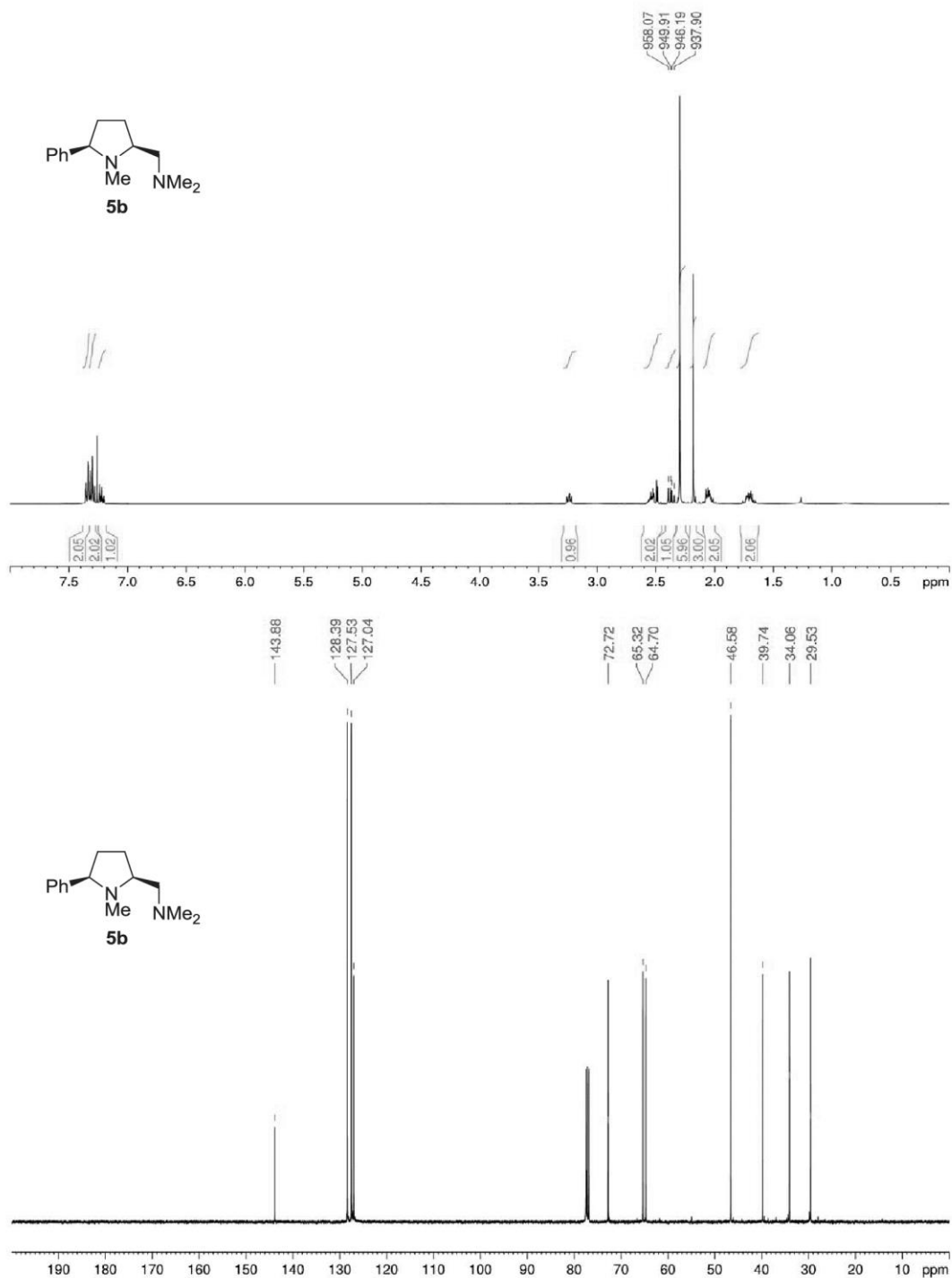
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.61 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.68 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.97 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.03 (br s, 2 H, NH), 2.14 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.48 (s, 3 H, NCH₃), 2.62 (dd, *J* = 11.4, 7.7 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.67 (dd, *J* = 11.4, 4.8 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 3.43 (m, 1 H, 2-H), 4.21 (dd, *J* = 8.8, 7.0 Hz, 1 H, 5-H), 7.22 (m, 1 H, Ph-H), 7.31 (m, 2 H, Ph-H), 7.38 (m, 2 H, Ph-H).

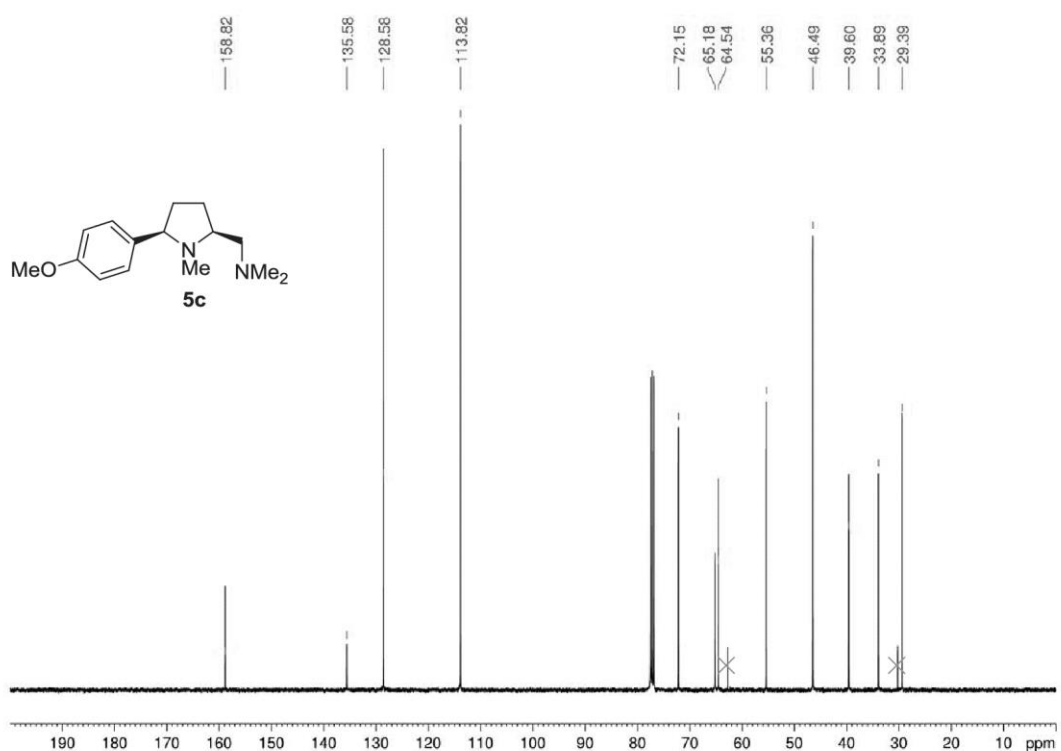
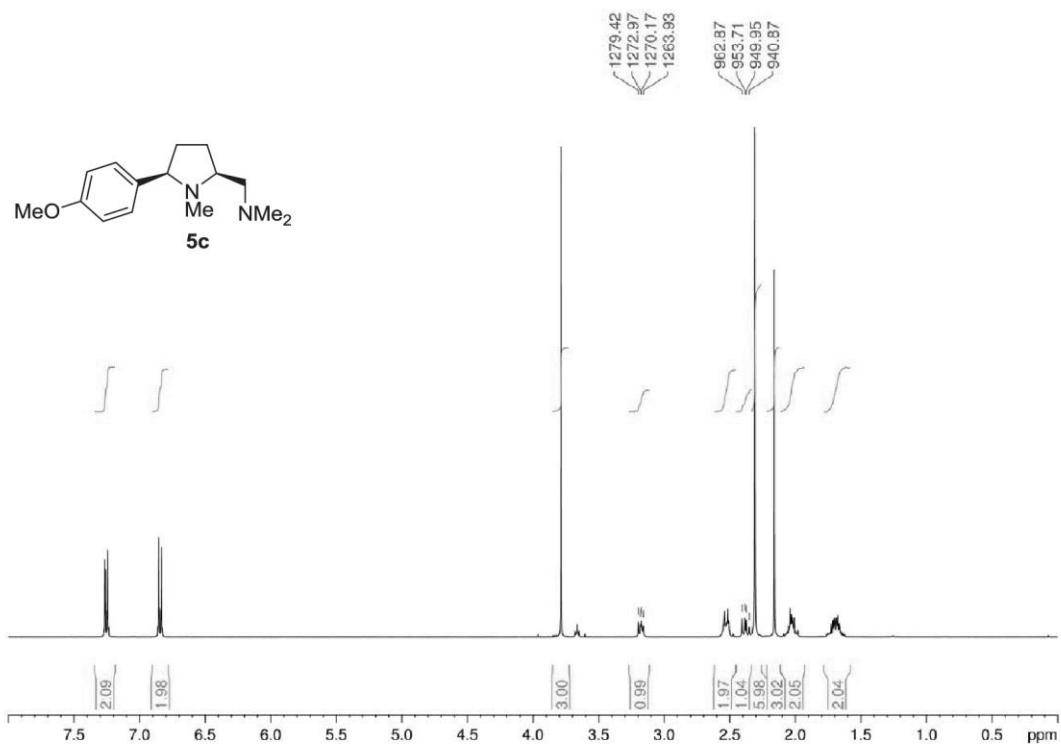
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 29.7 (C-3), 34.3 (C-4), 36.9 (NCH₃), 57.9 (C-2), 58.3 (2-CH₂), 62.8 (C-5), 126.7, 126.9, 128.4 (CH-Ph), 145.0 (C_q-Ph).

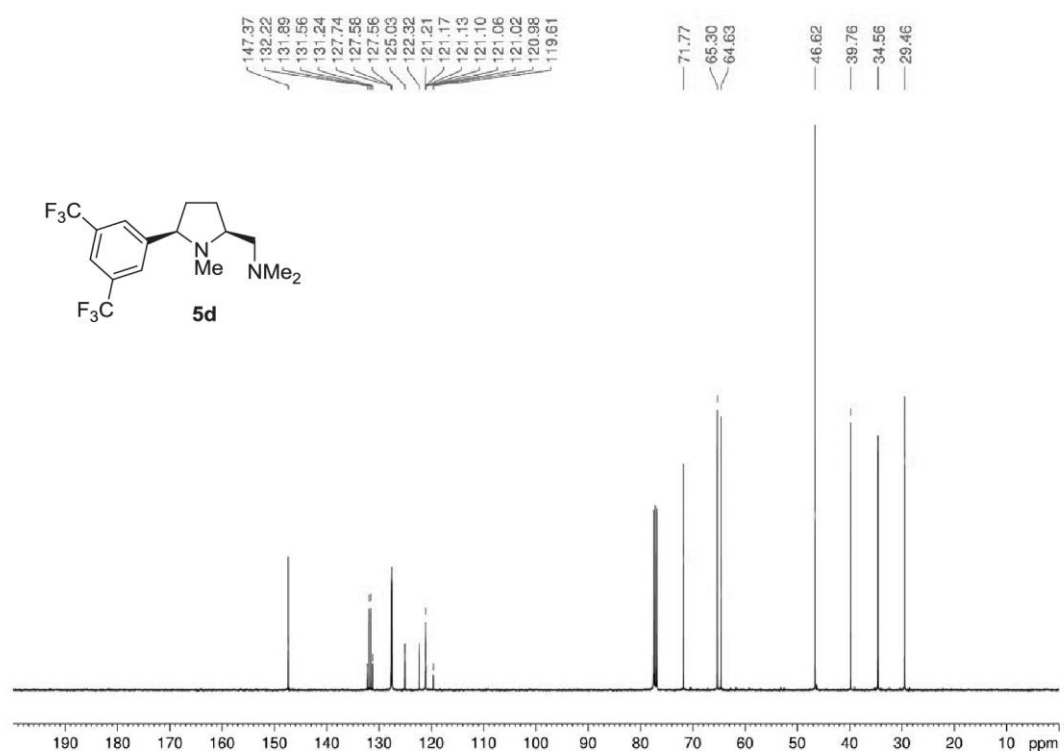
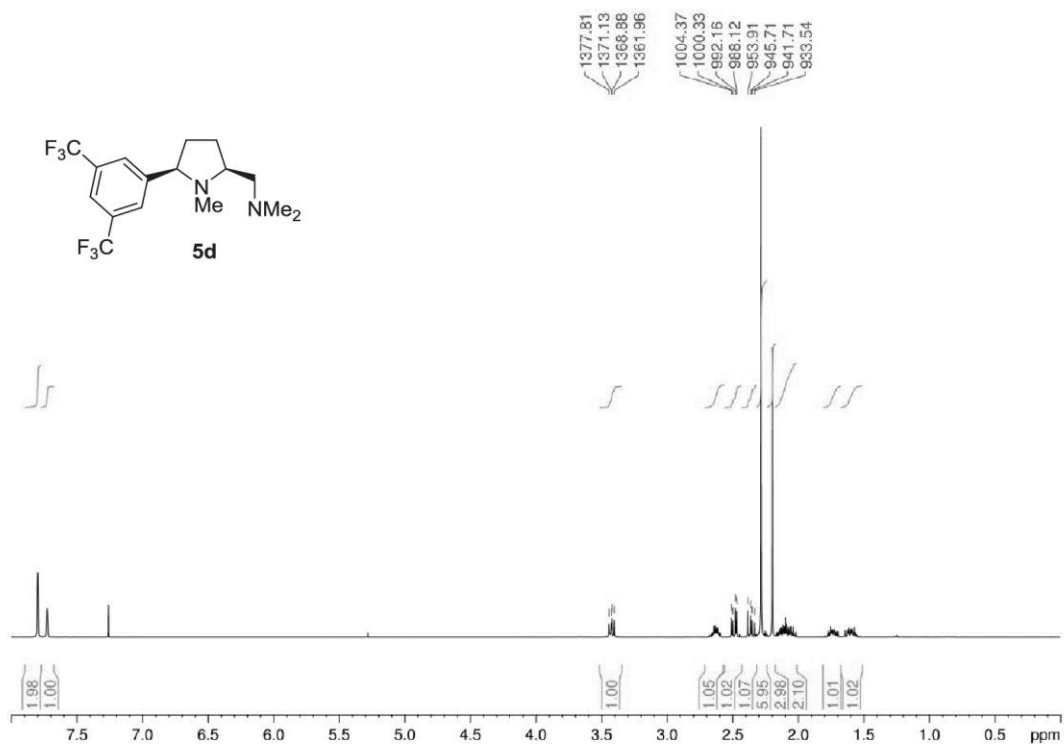
HRMS–ESI: *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₂H₁₉N₂: 191.1543; found: 191.1537.

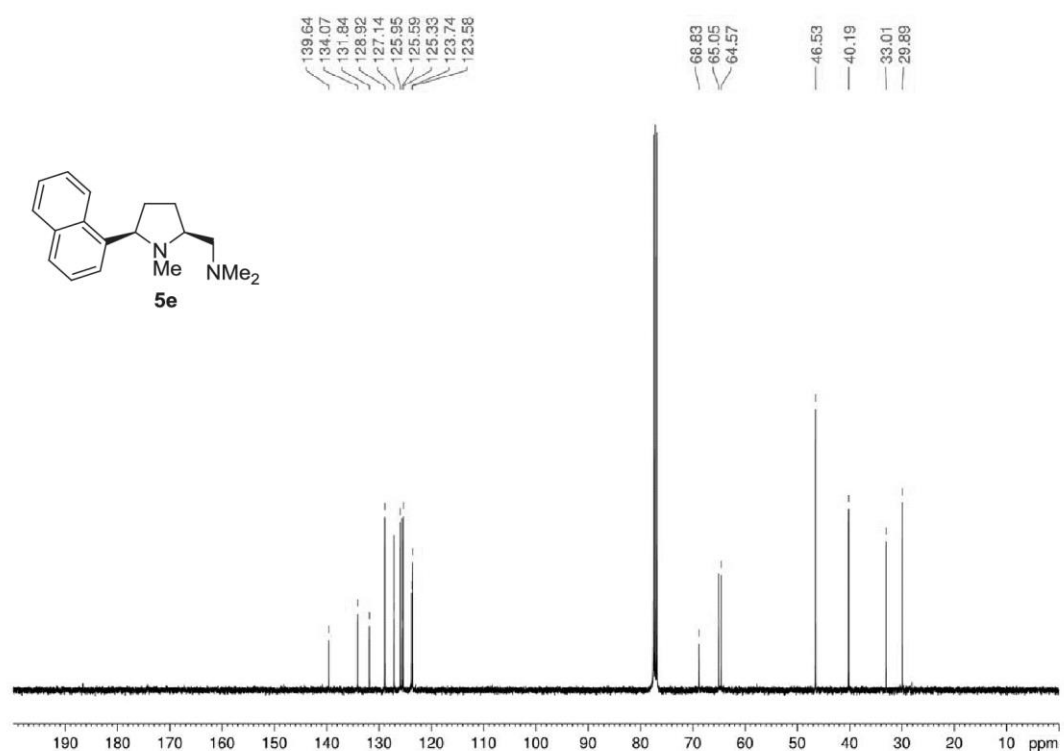
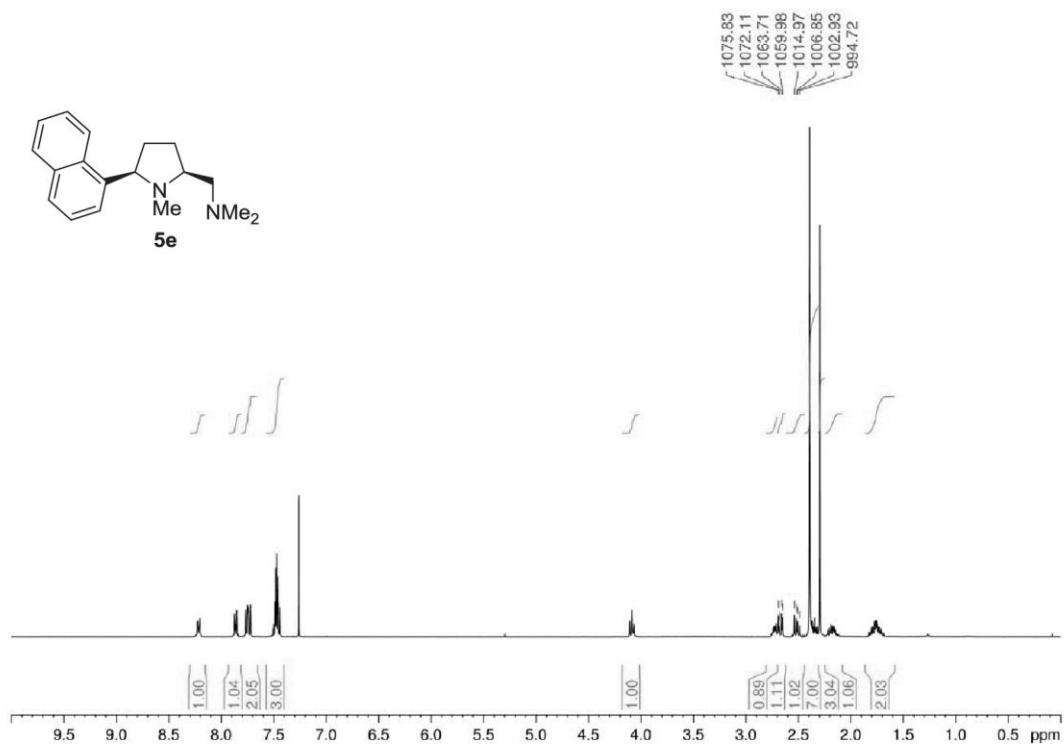
6. Copies of ^1H and ^{13}C NMR Spectra

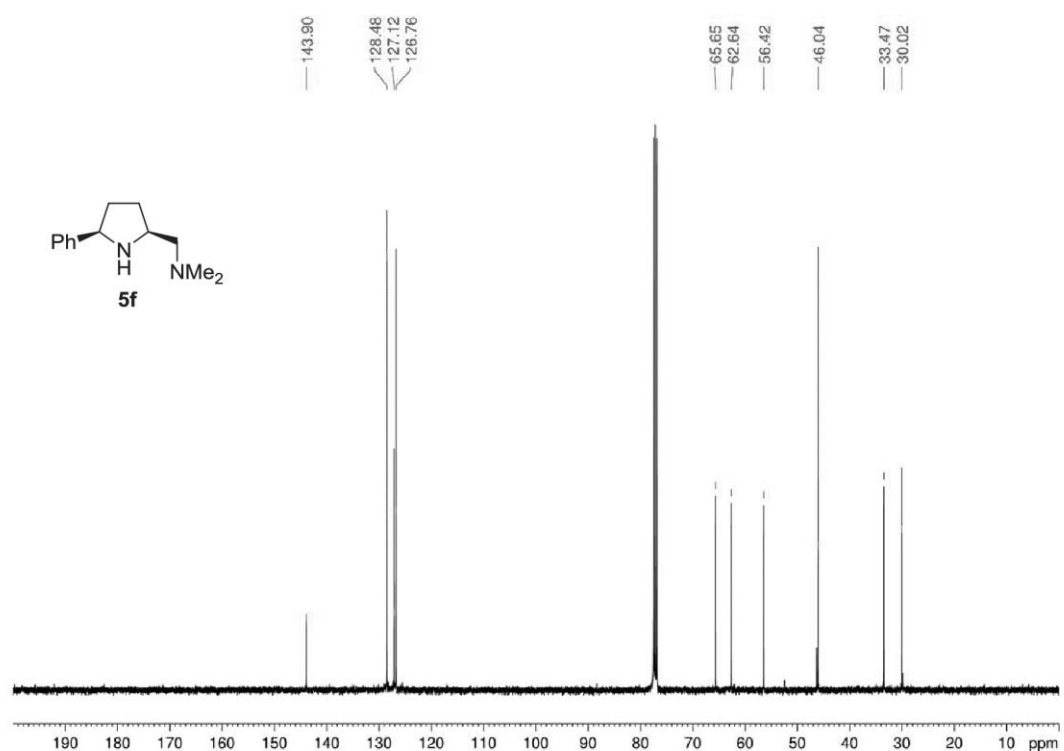
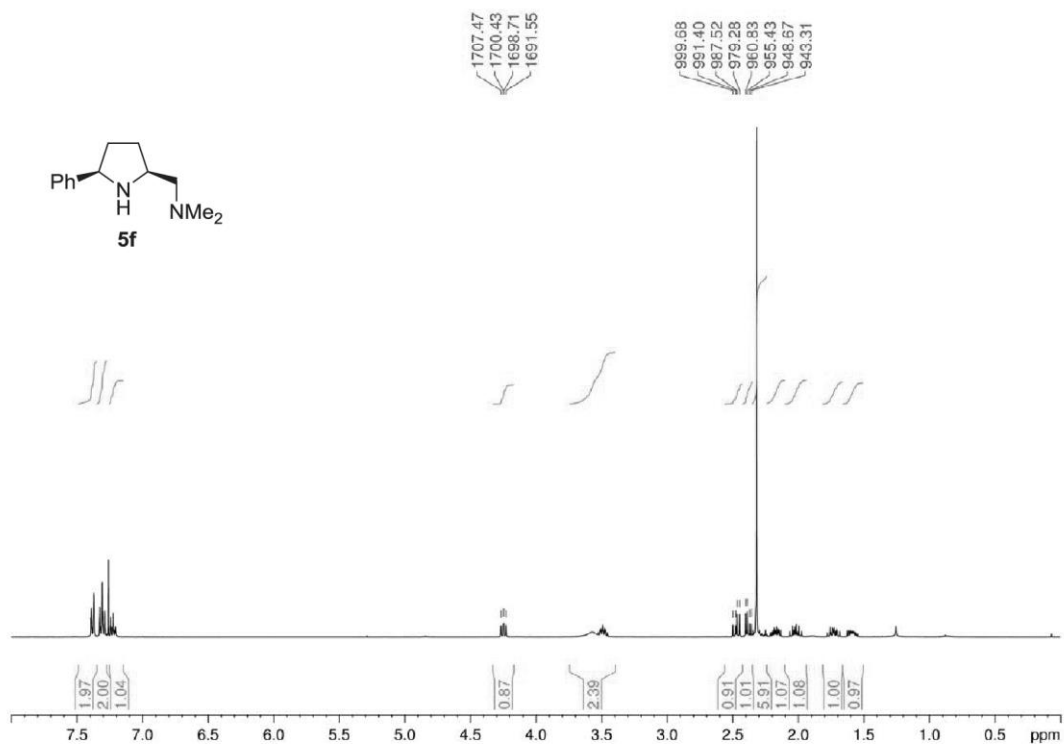
The ^1H and ^{13}C NMR spectra of all new compounds are listed in numerical order.

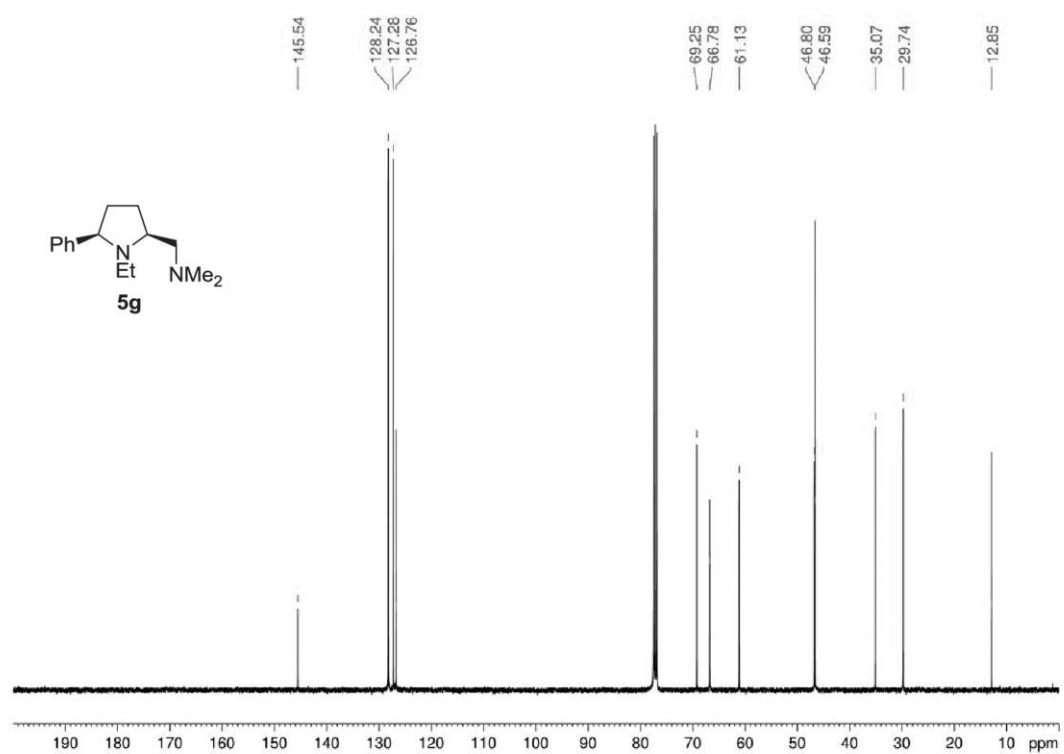
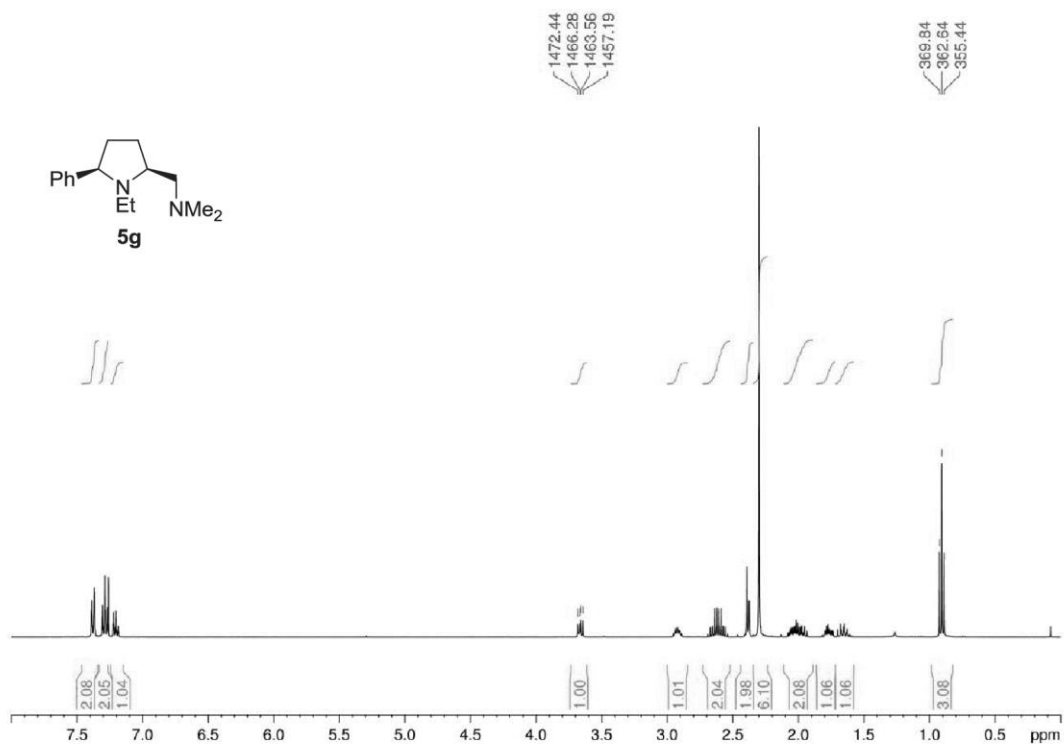


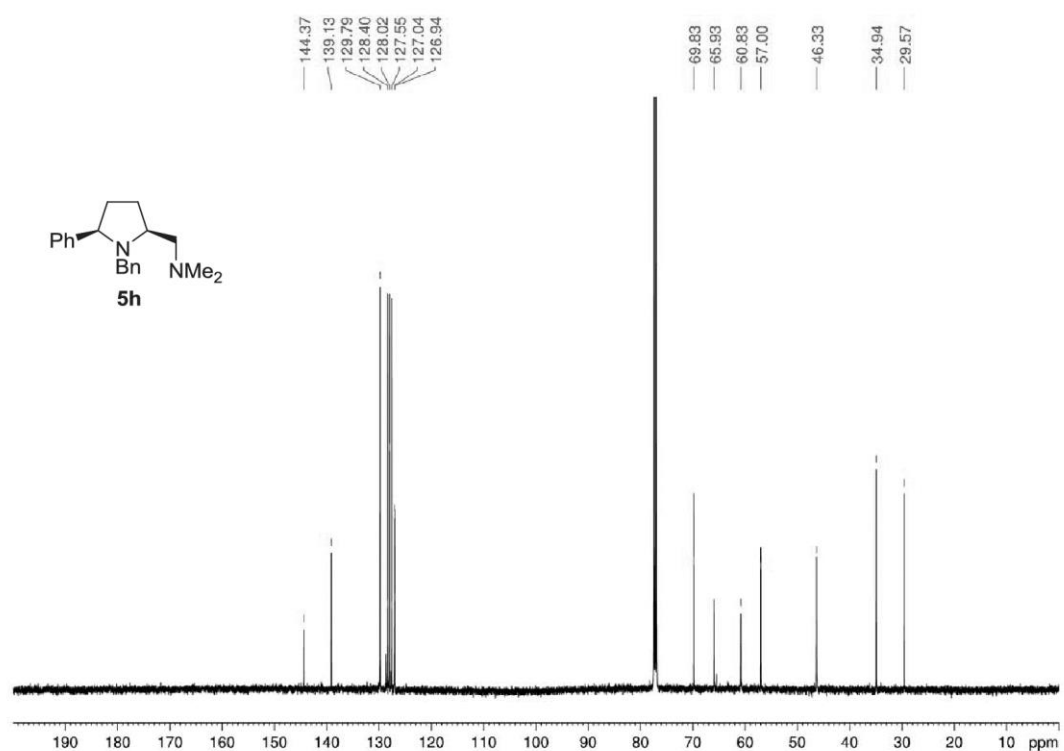
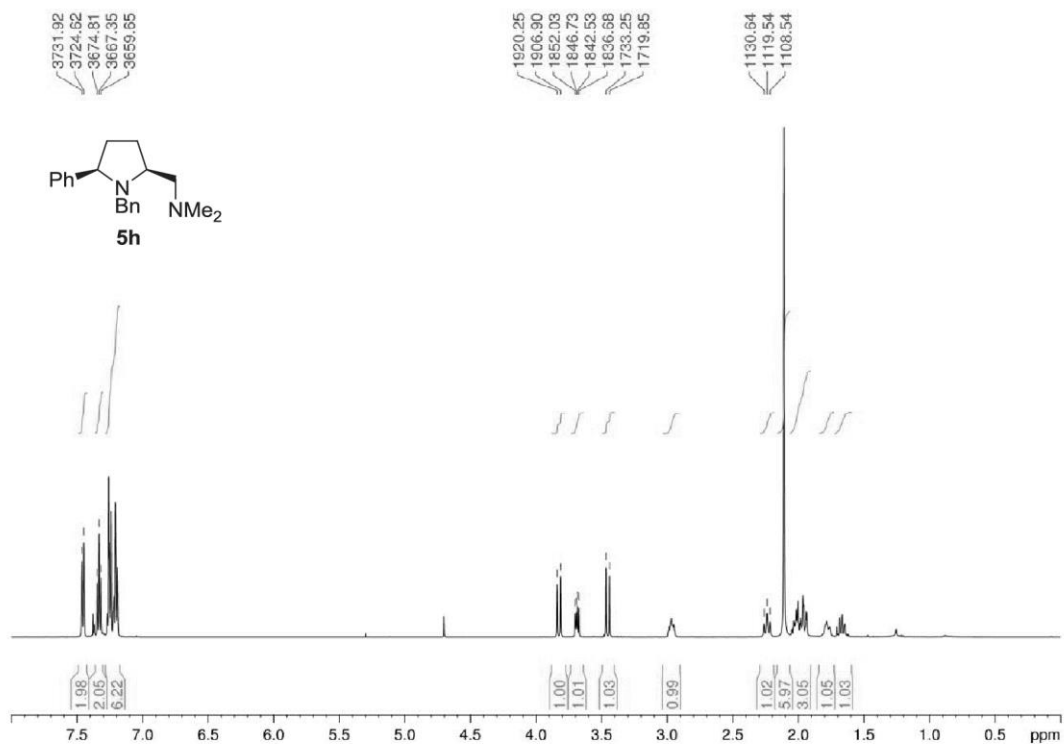


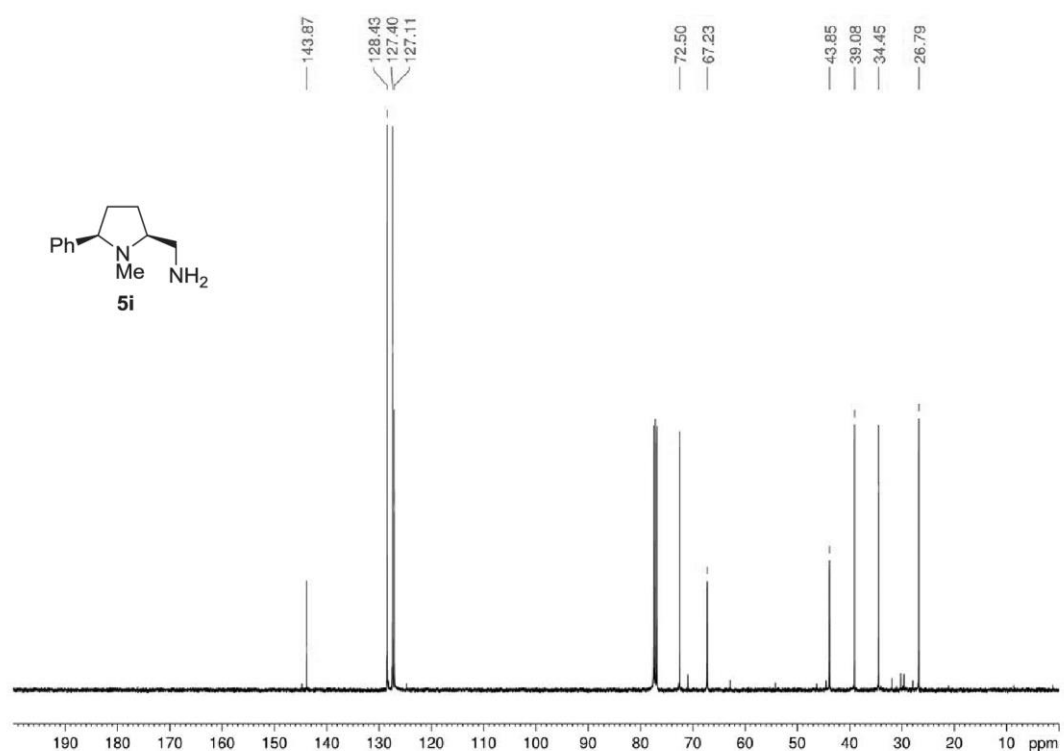
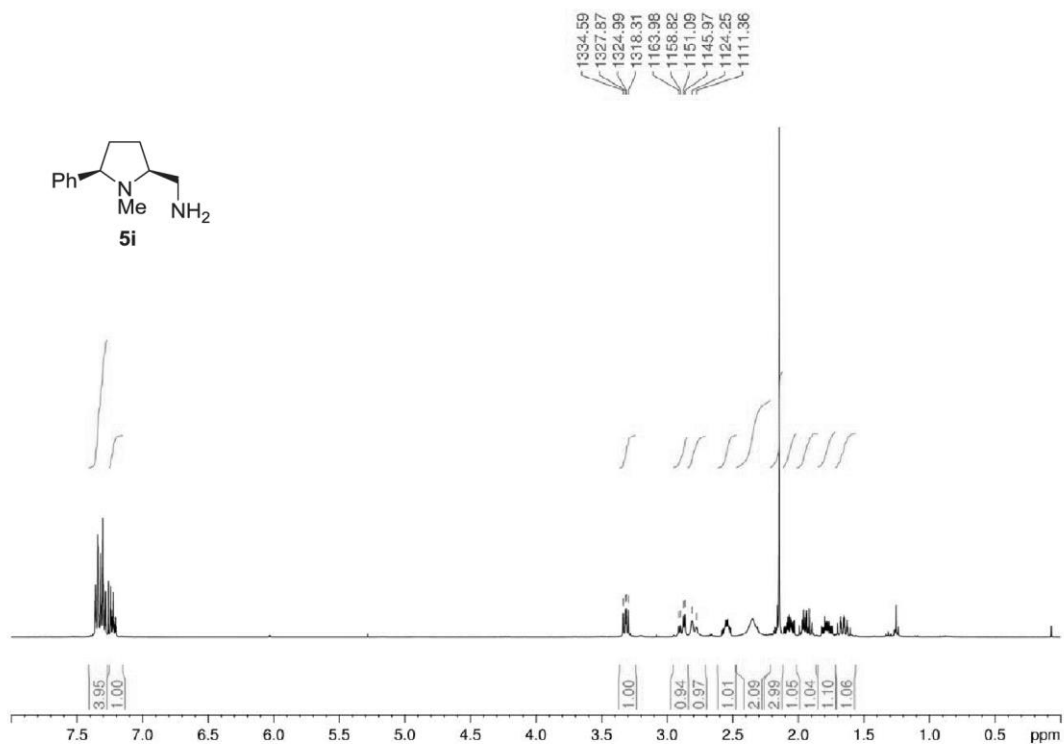


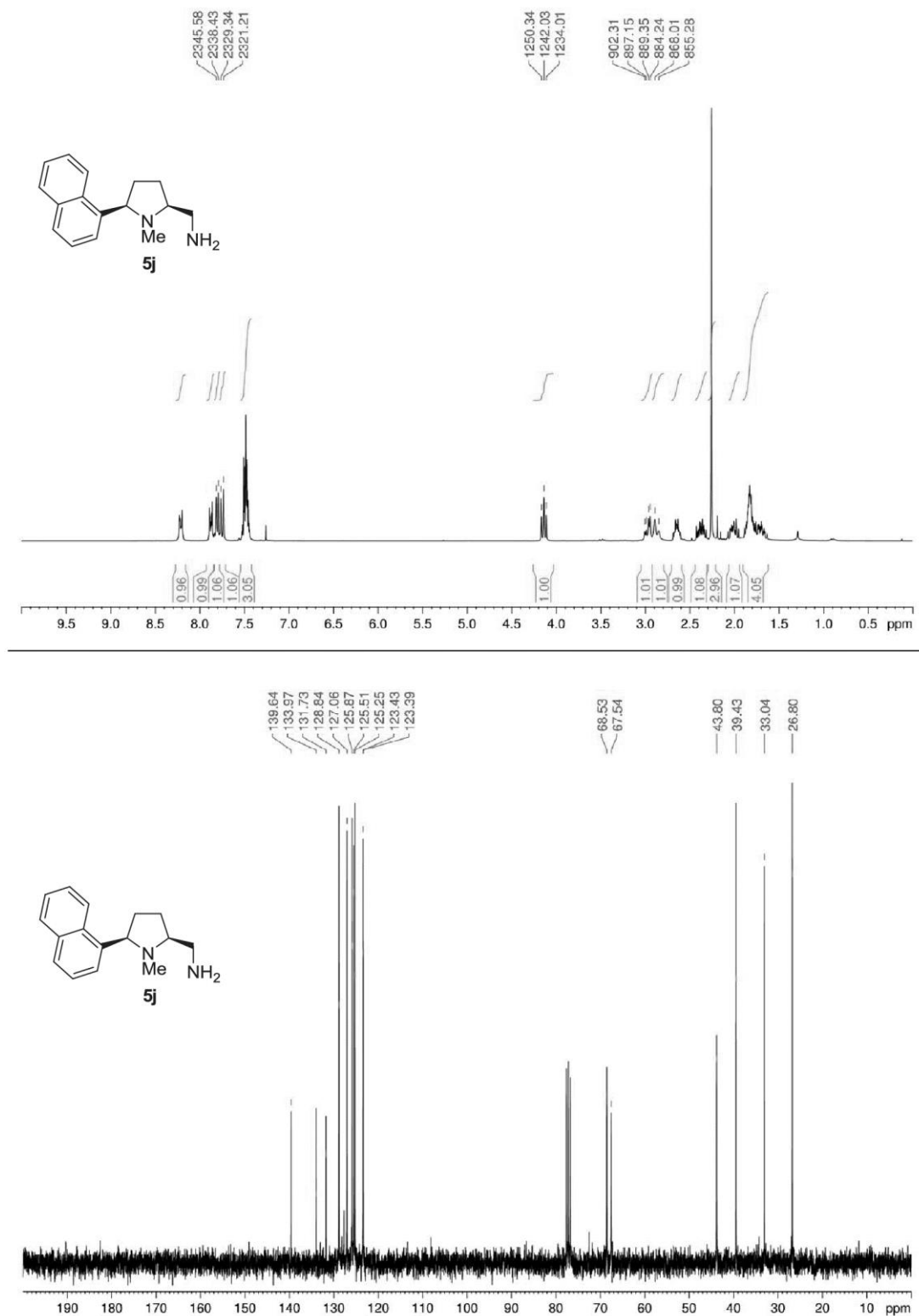


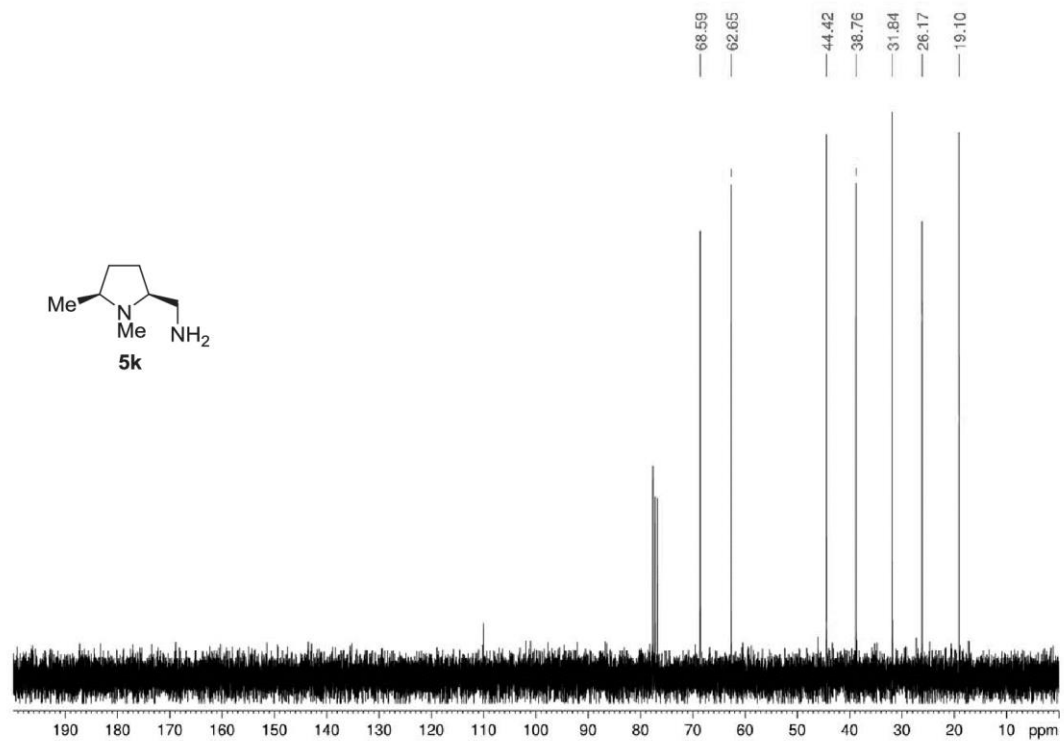
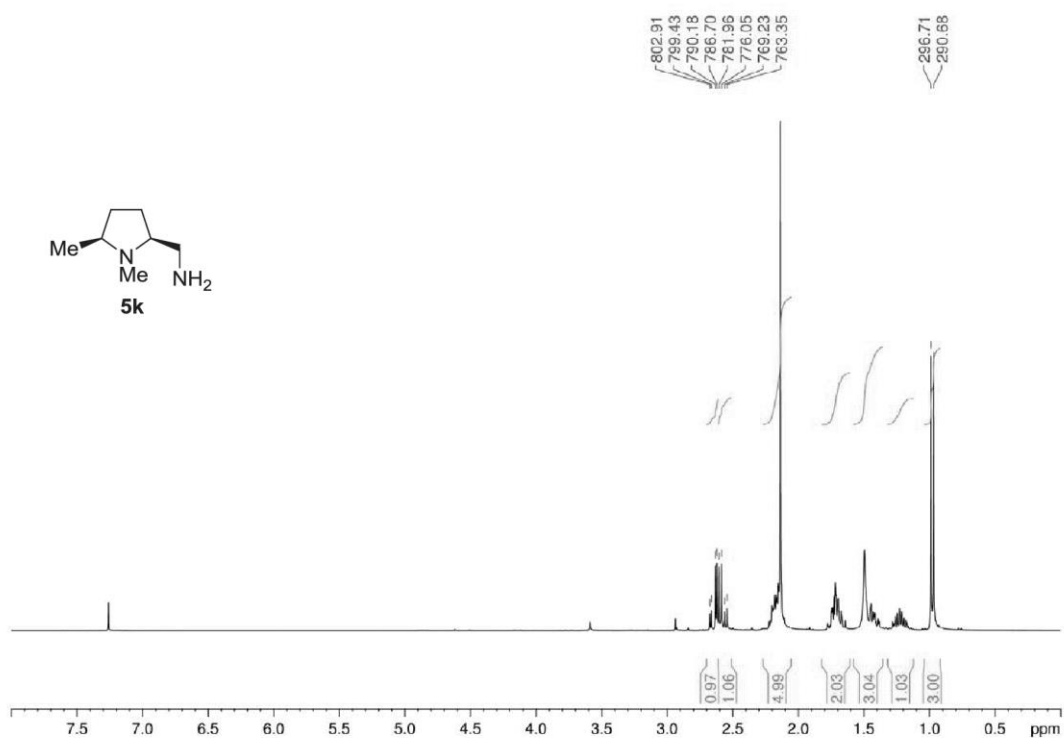


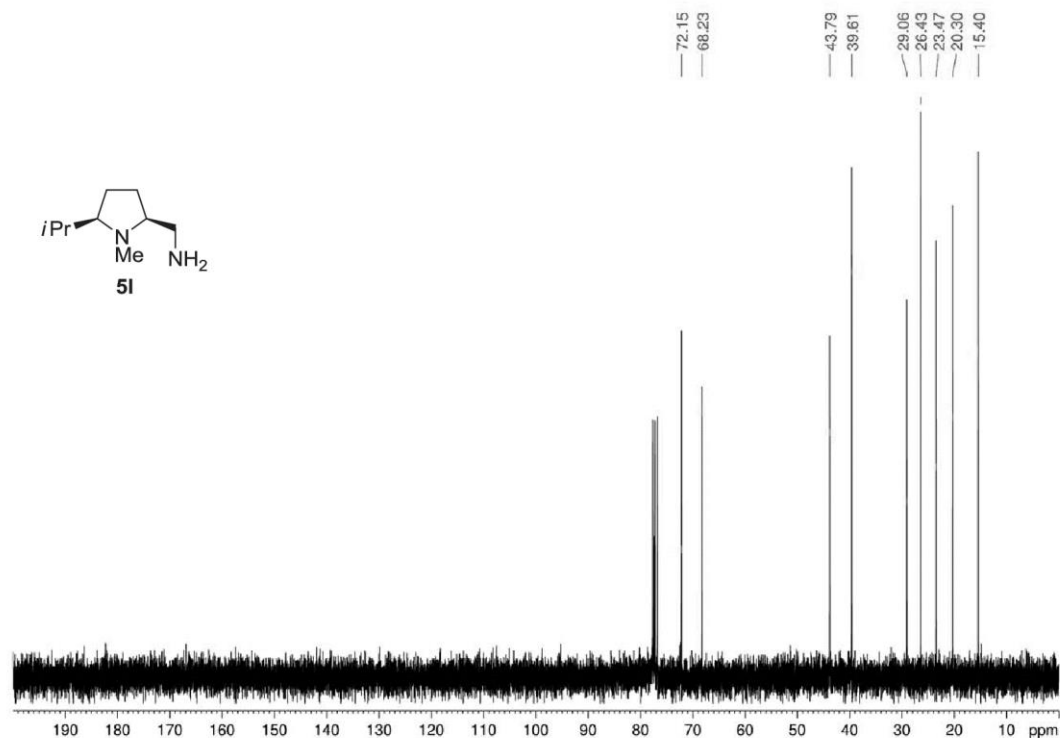
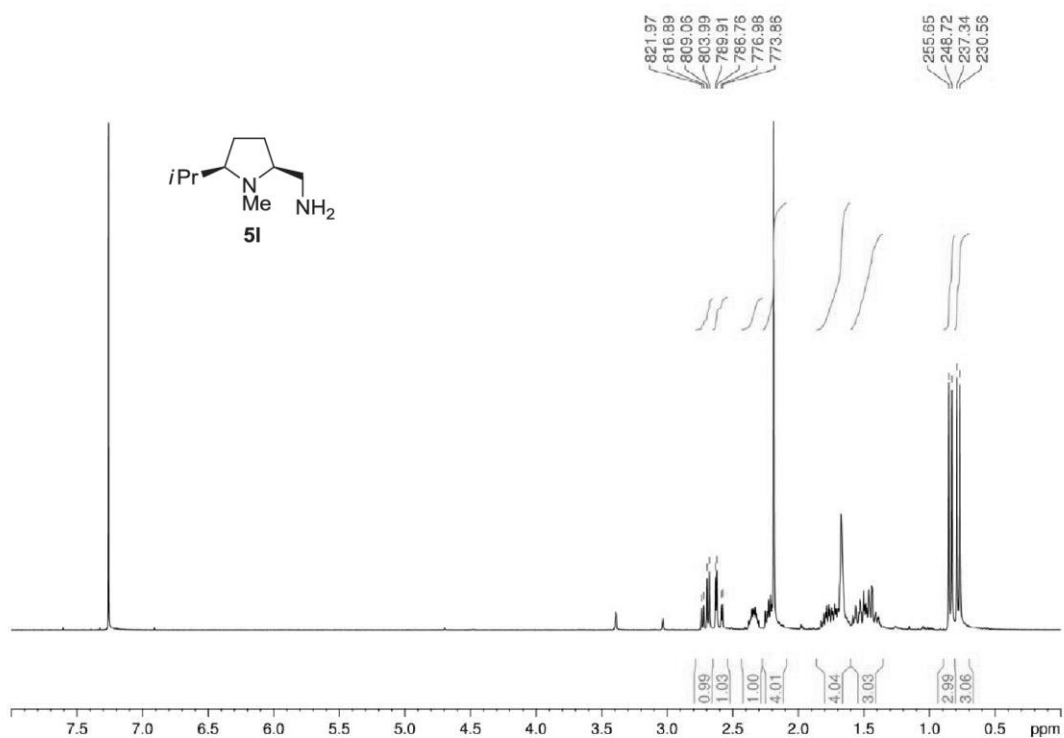


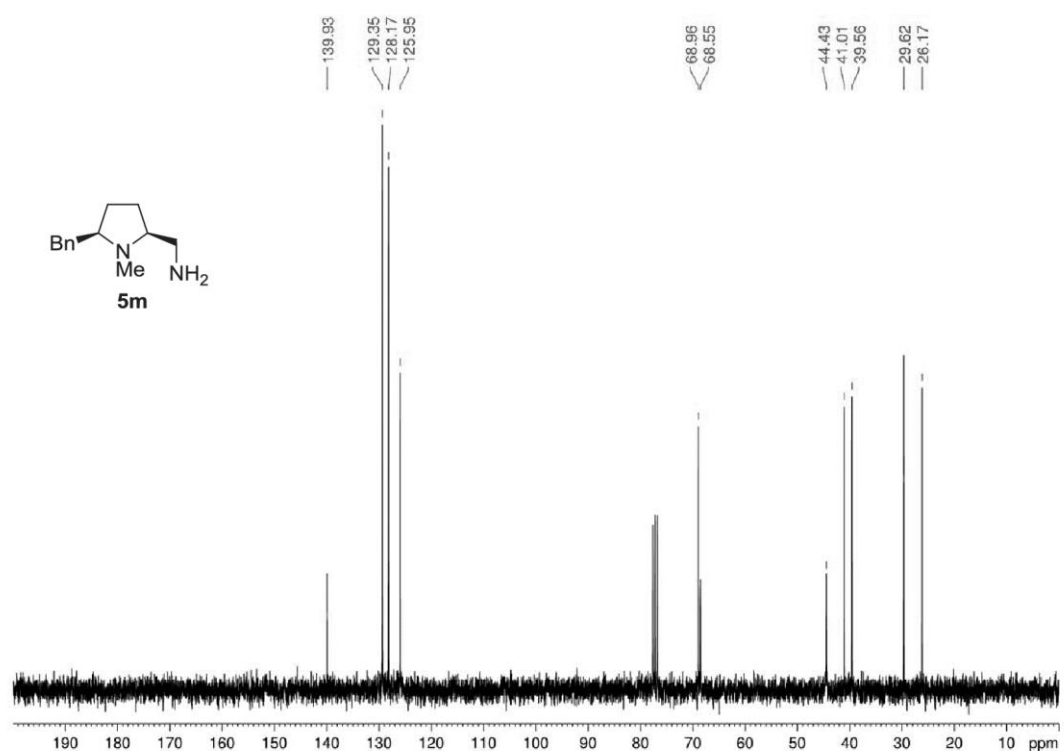
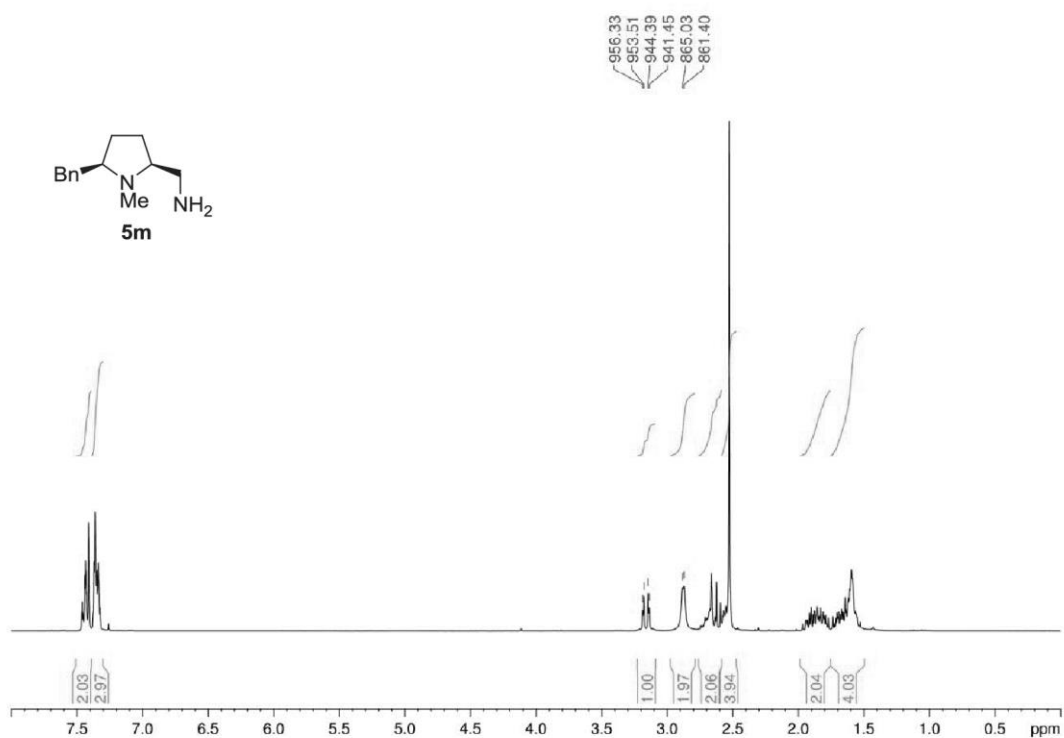


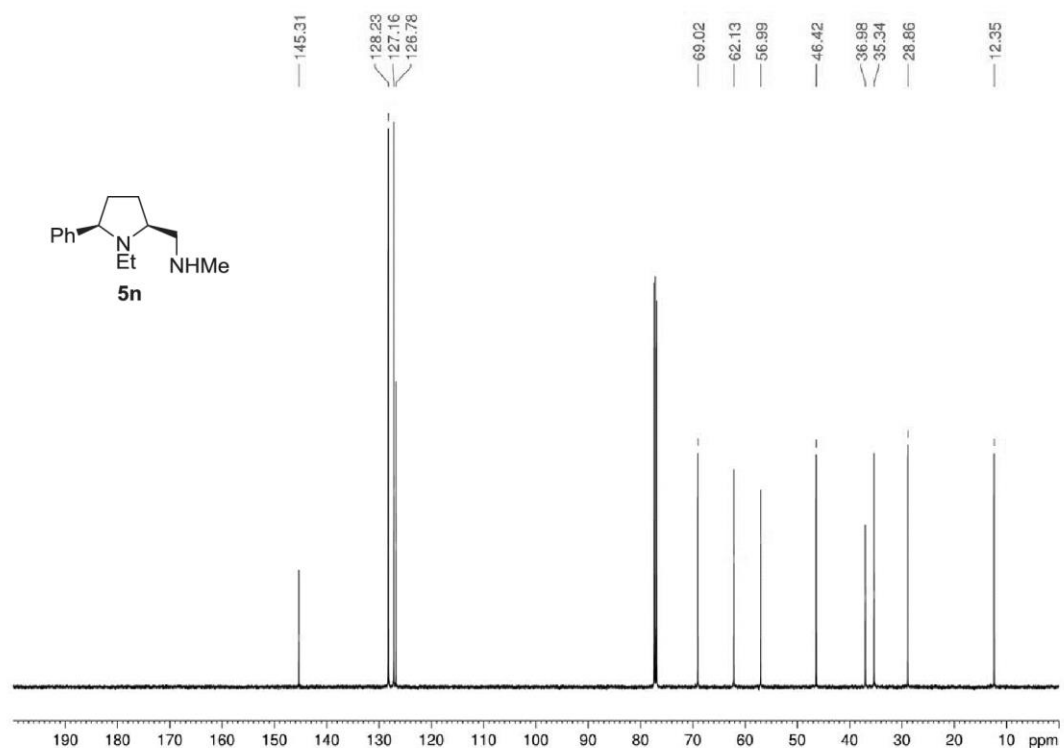
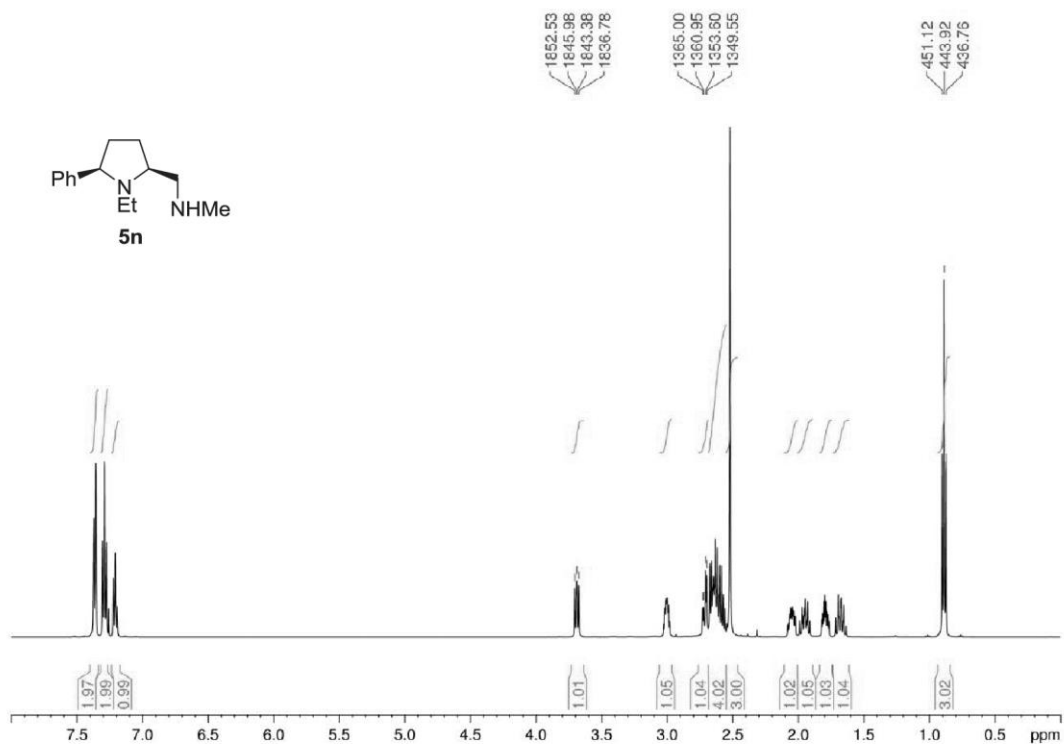


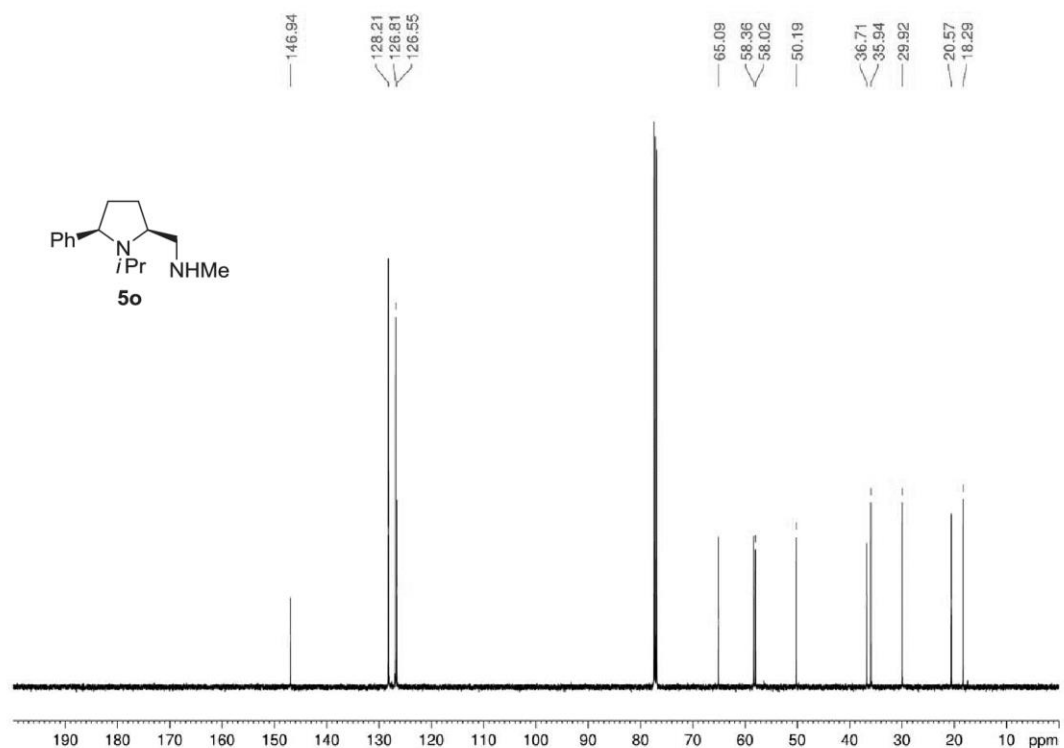
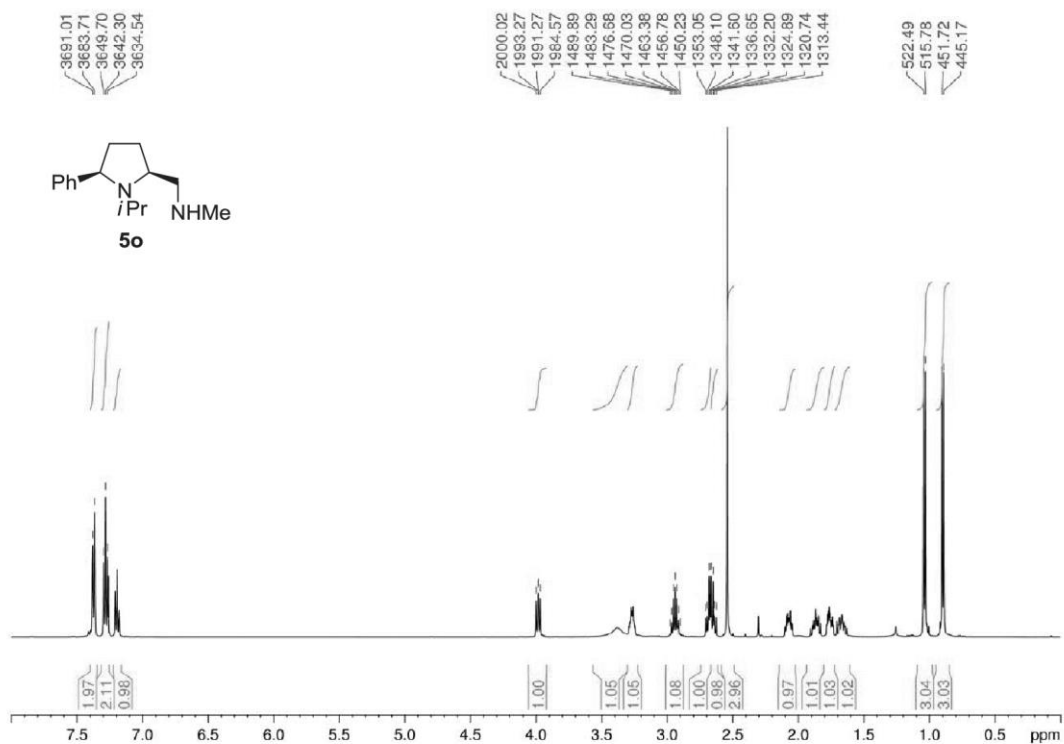


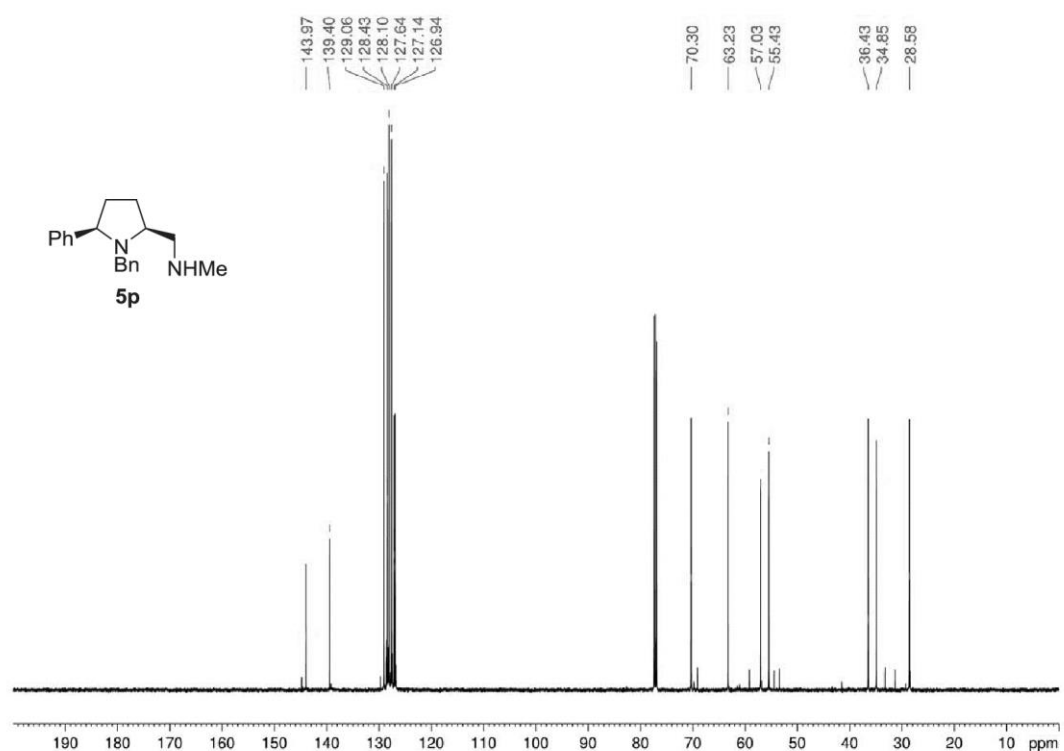
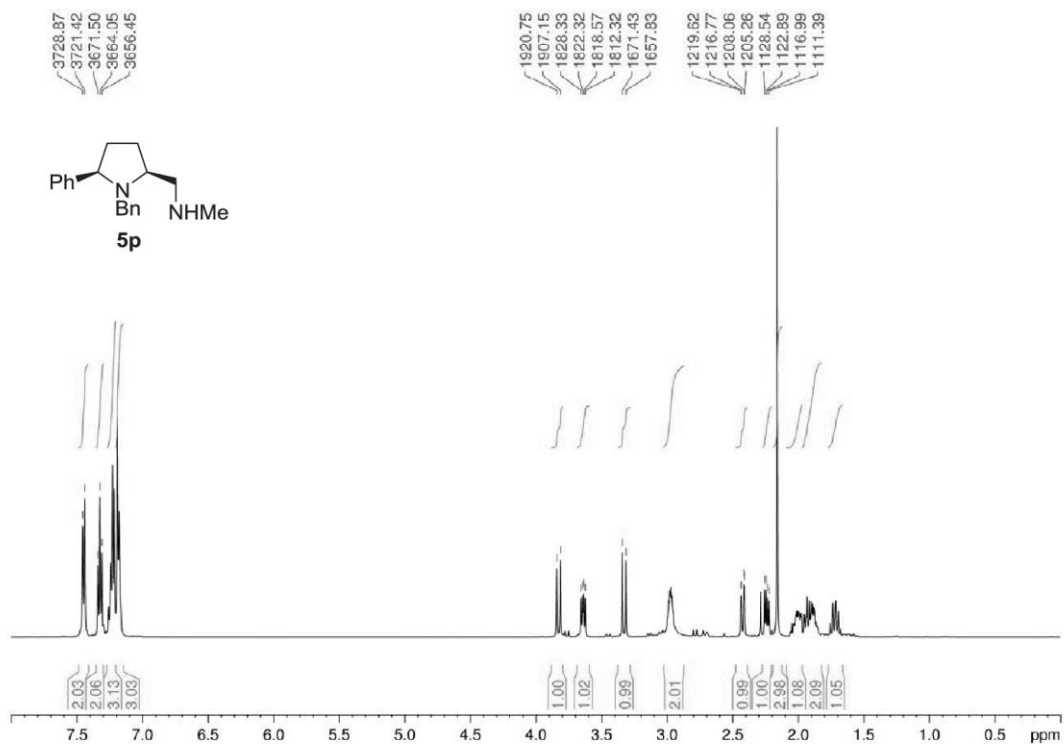


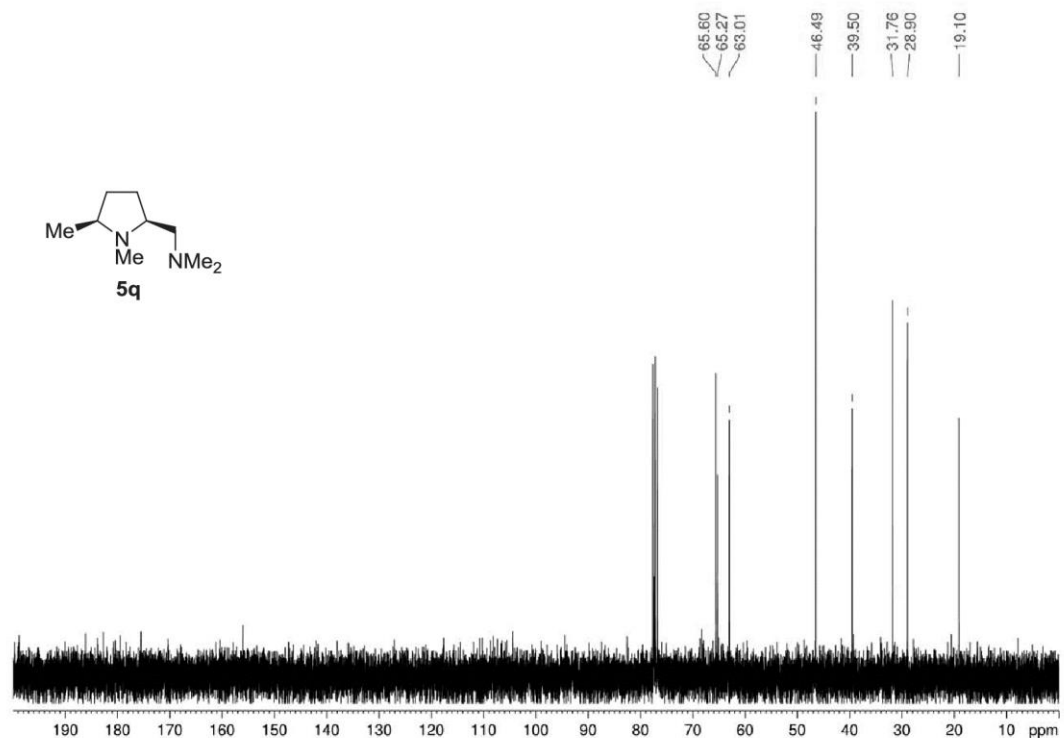
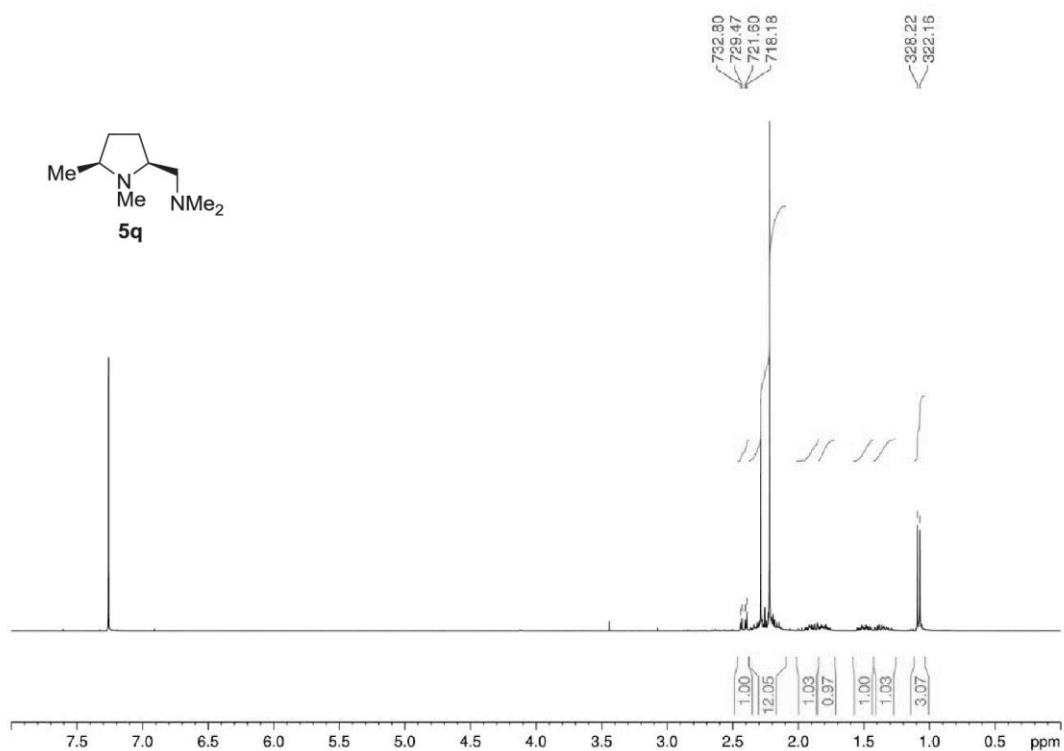


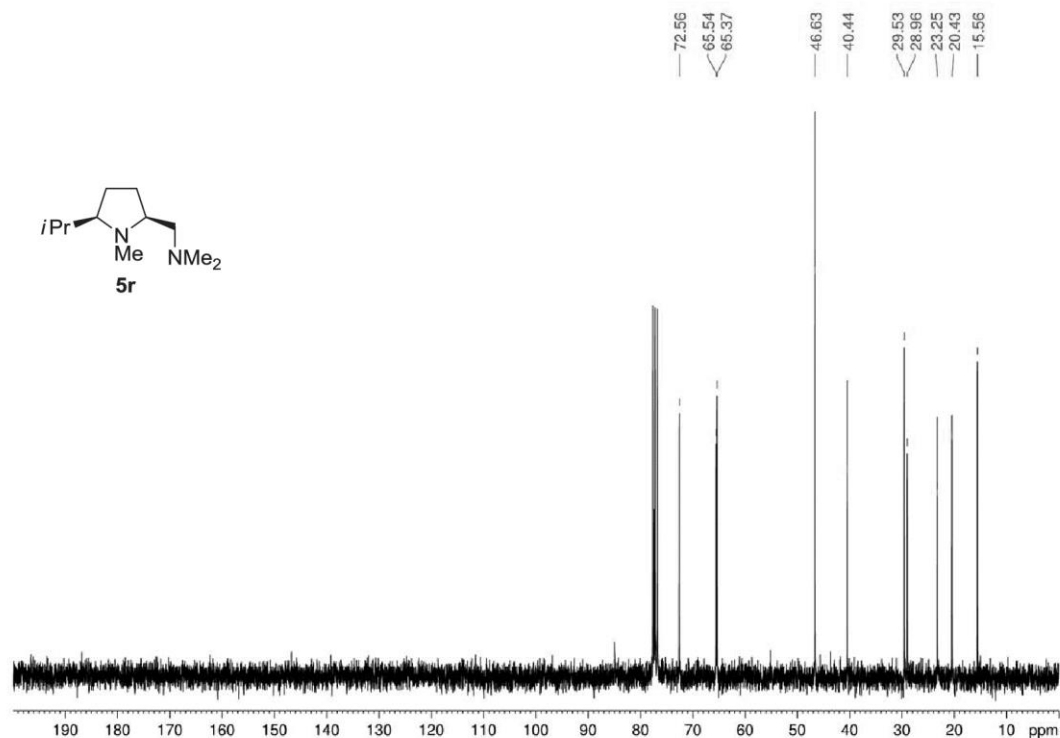
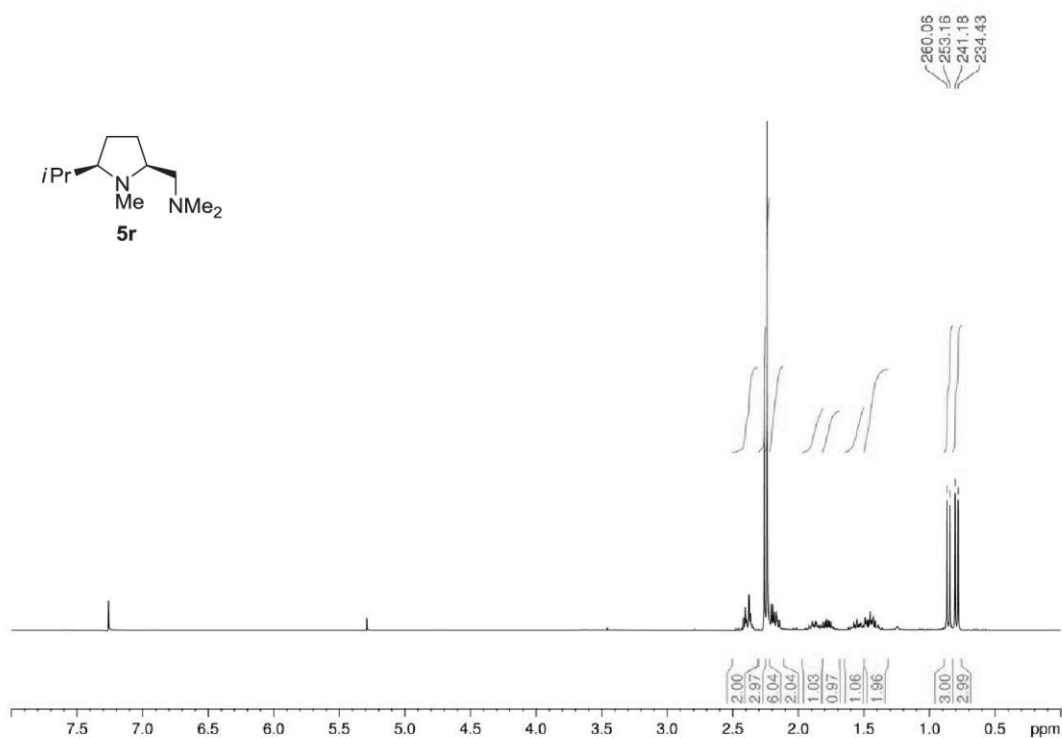


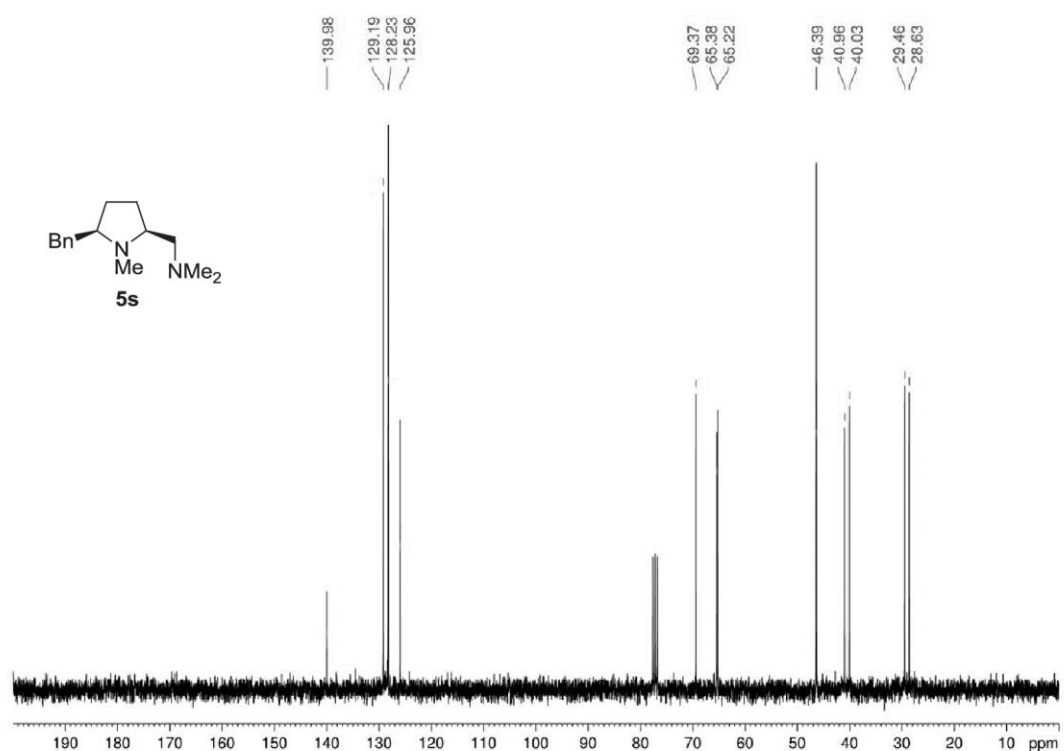
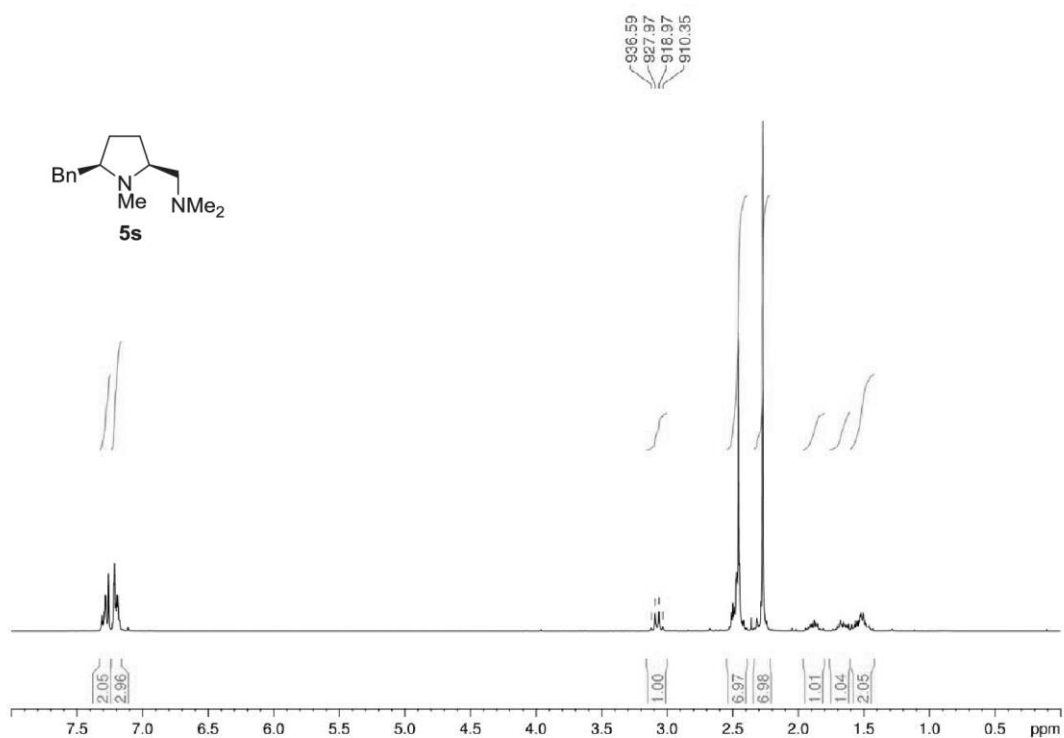


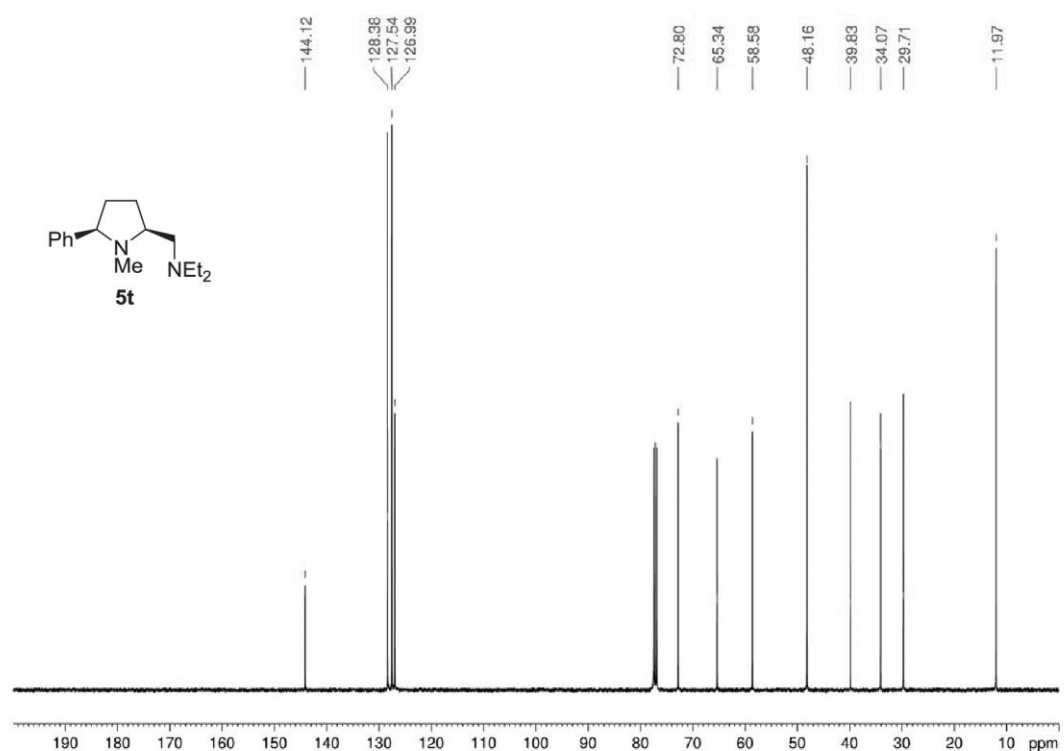
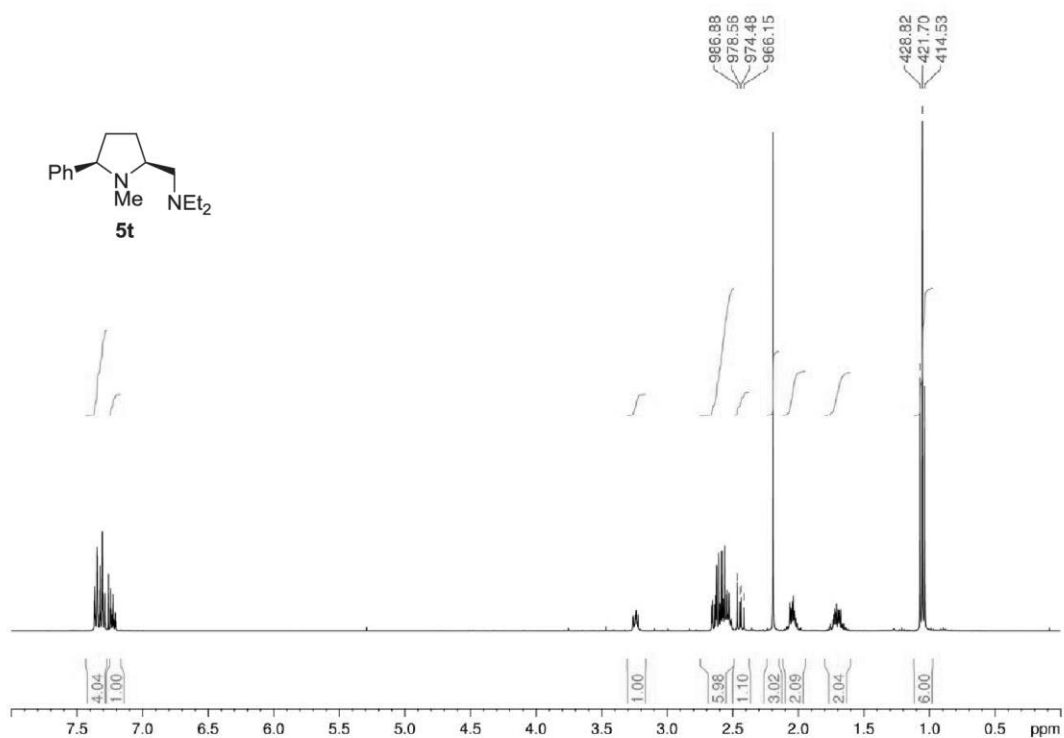


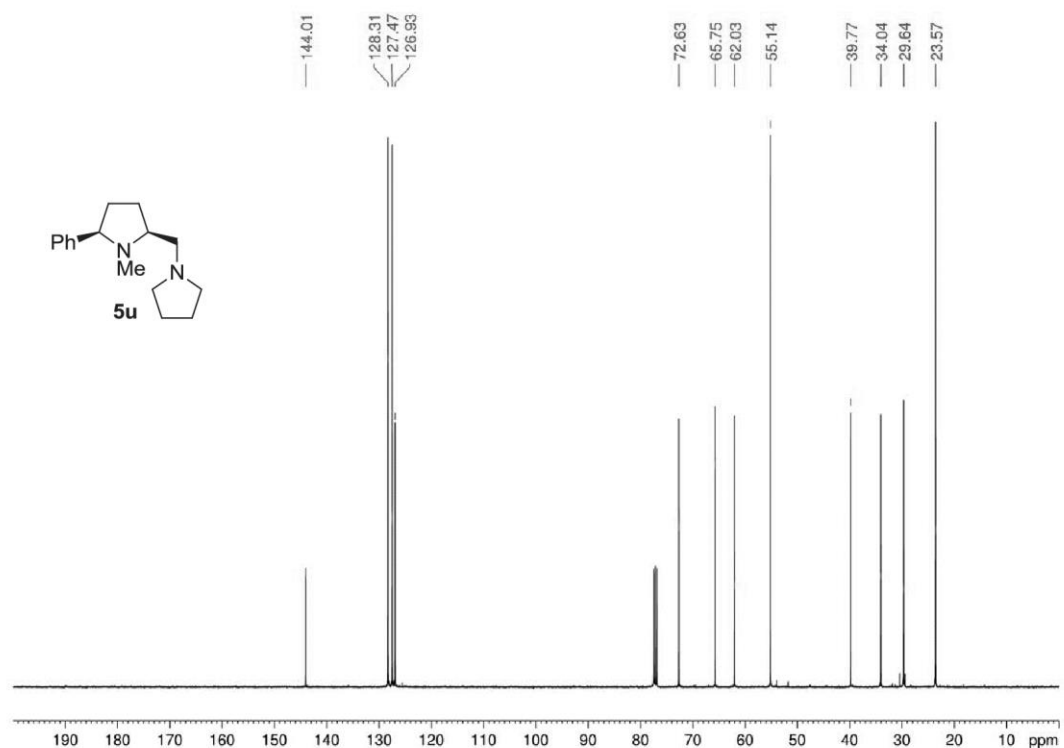
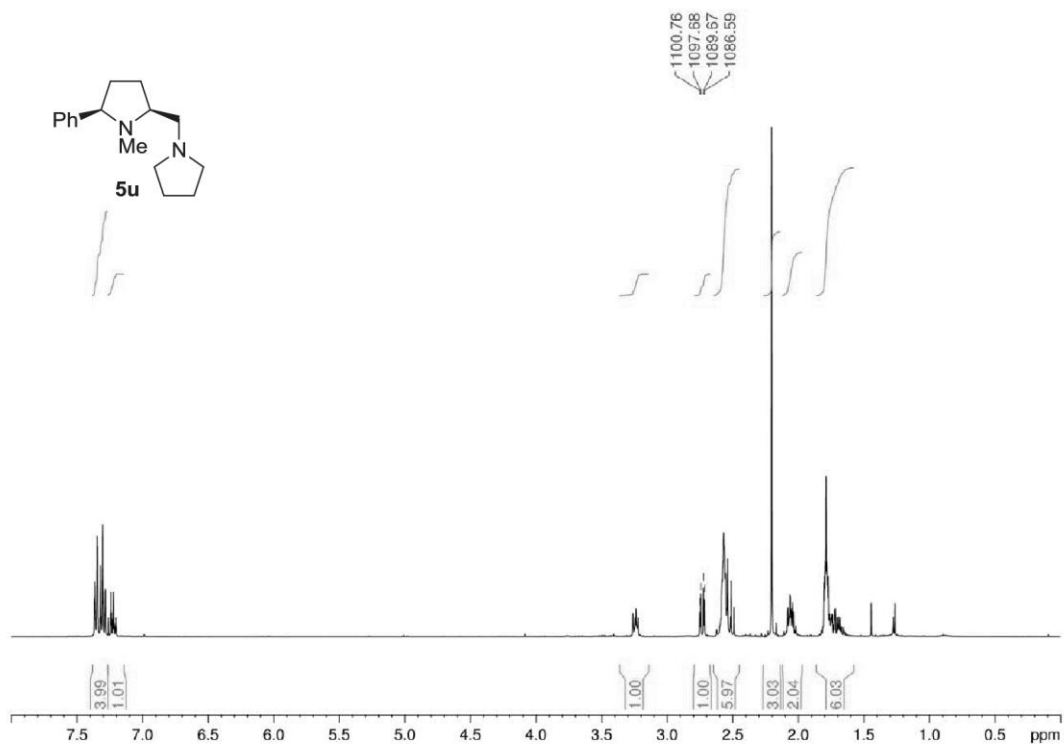


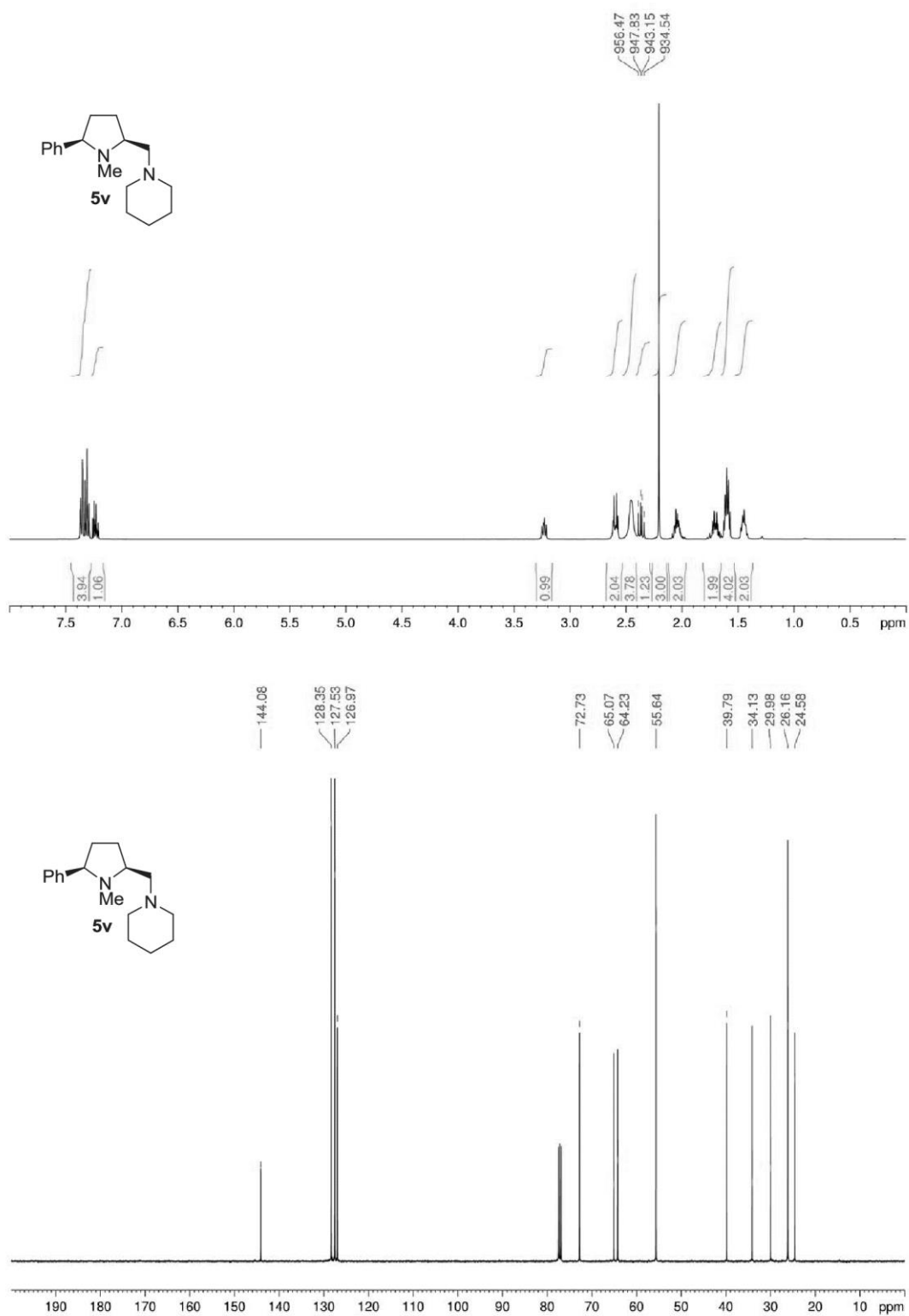


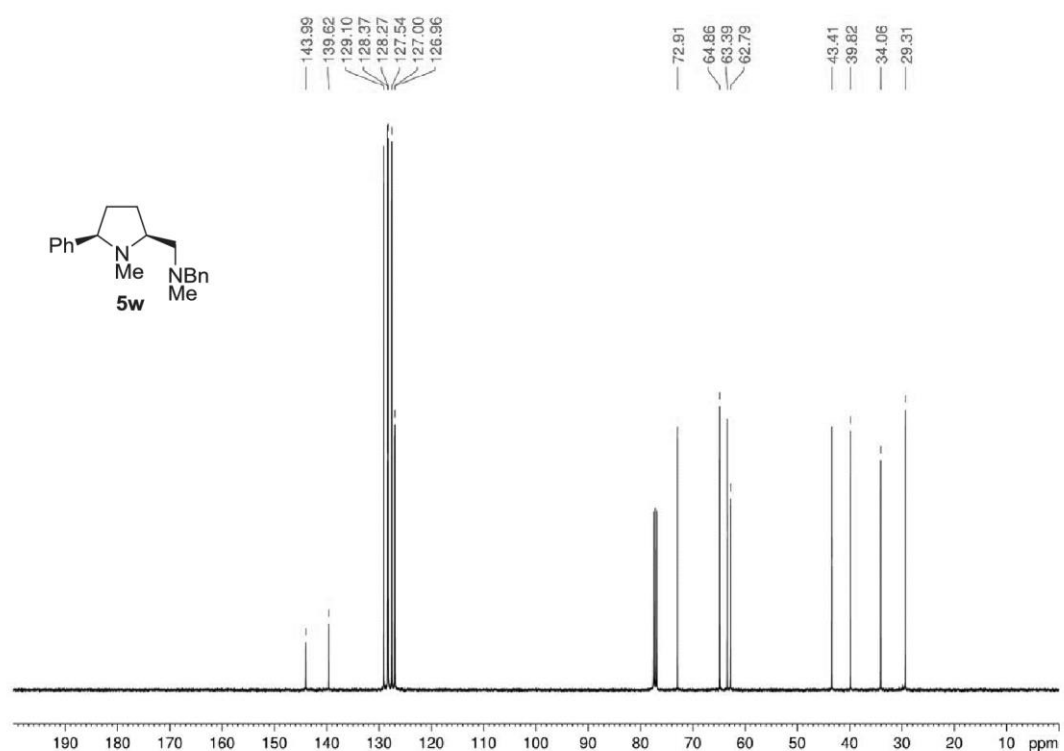
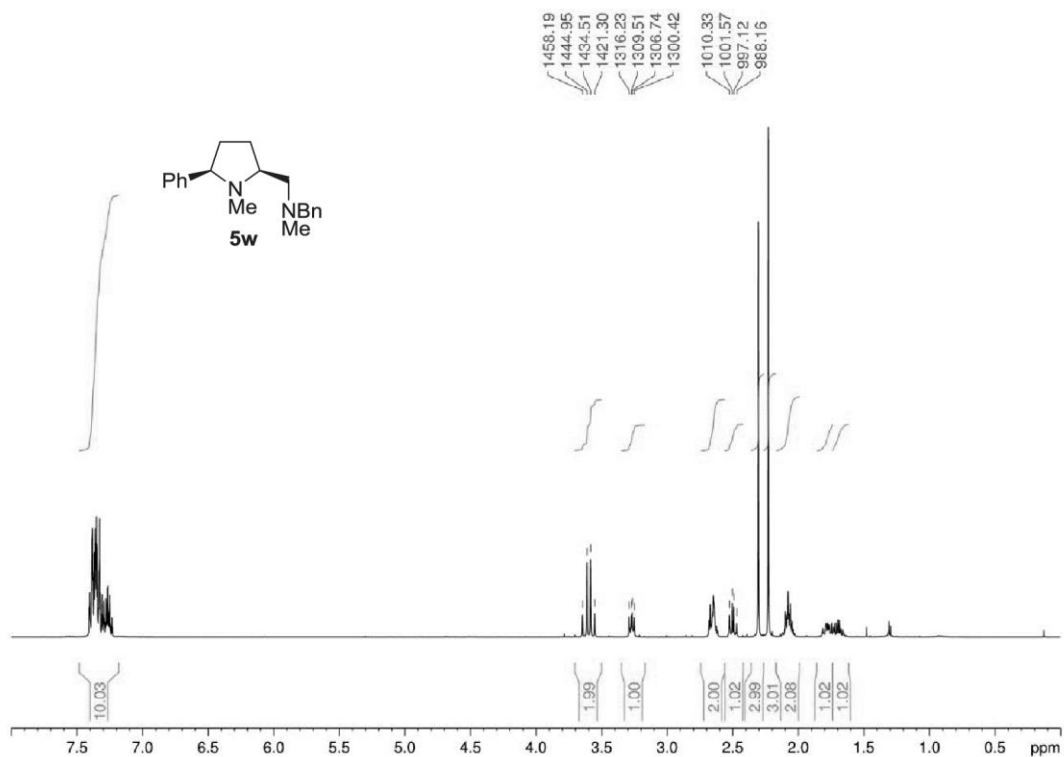


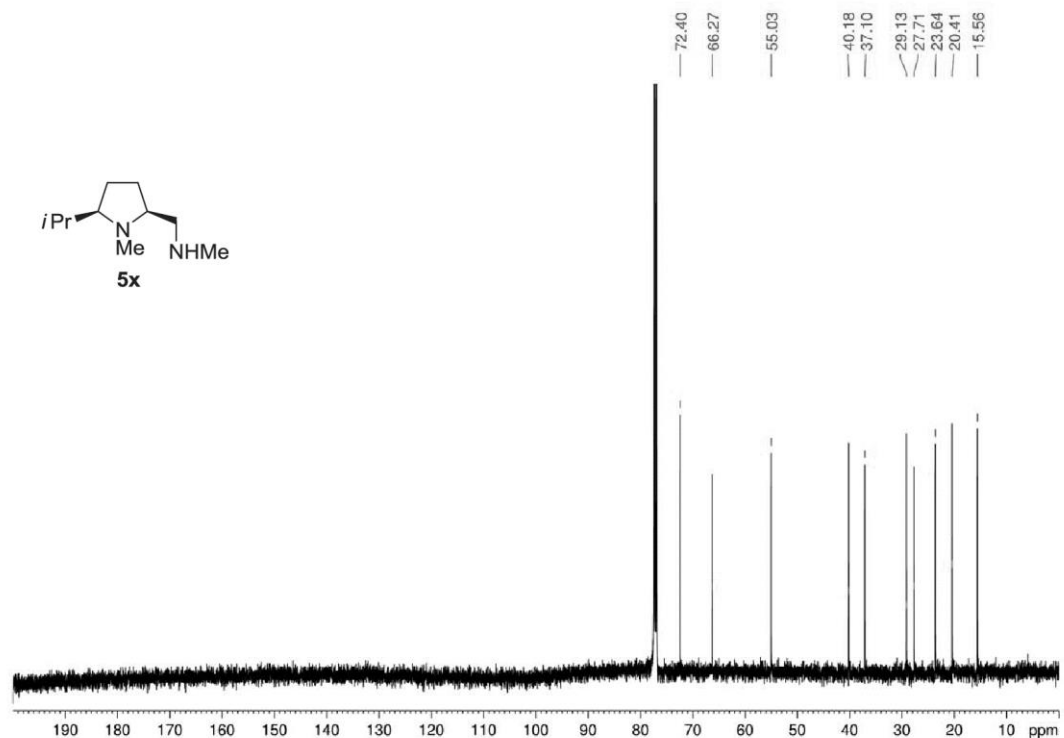
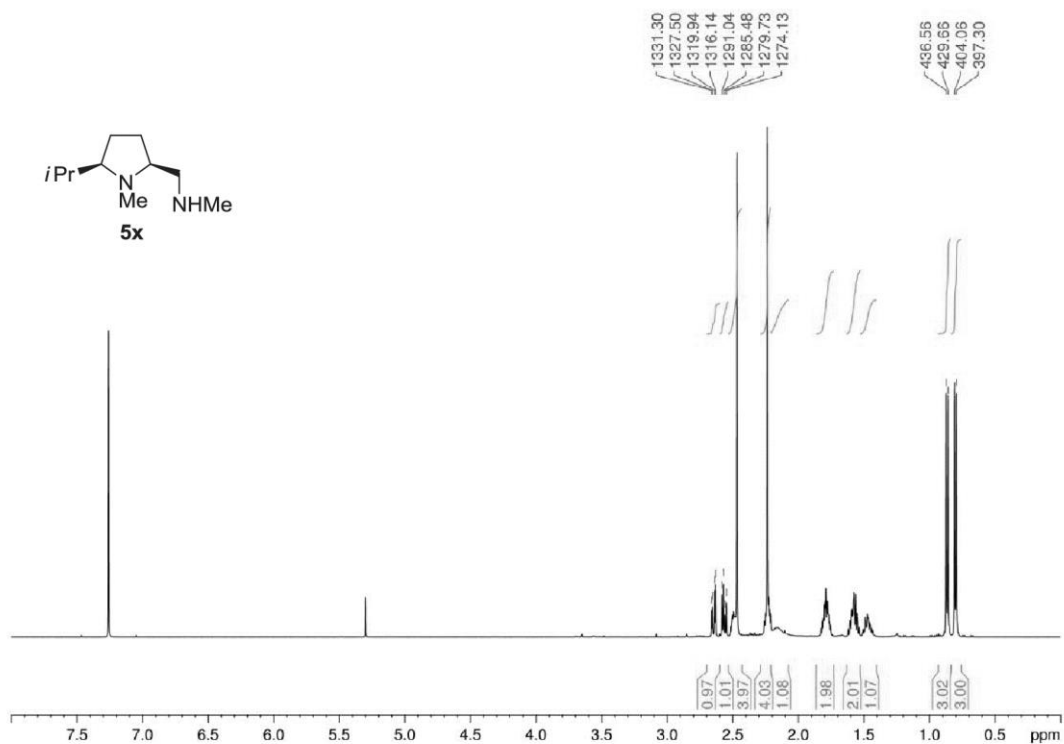


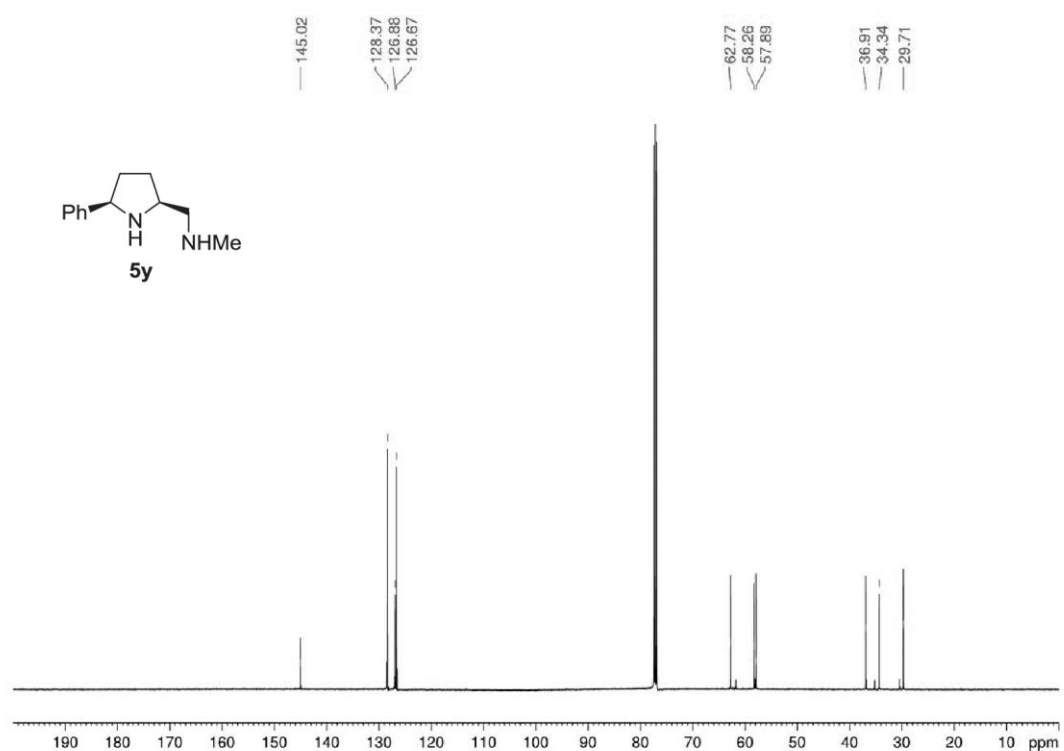
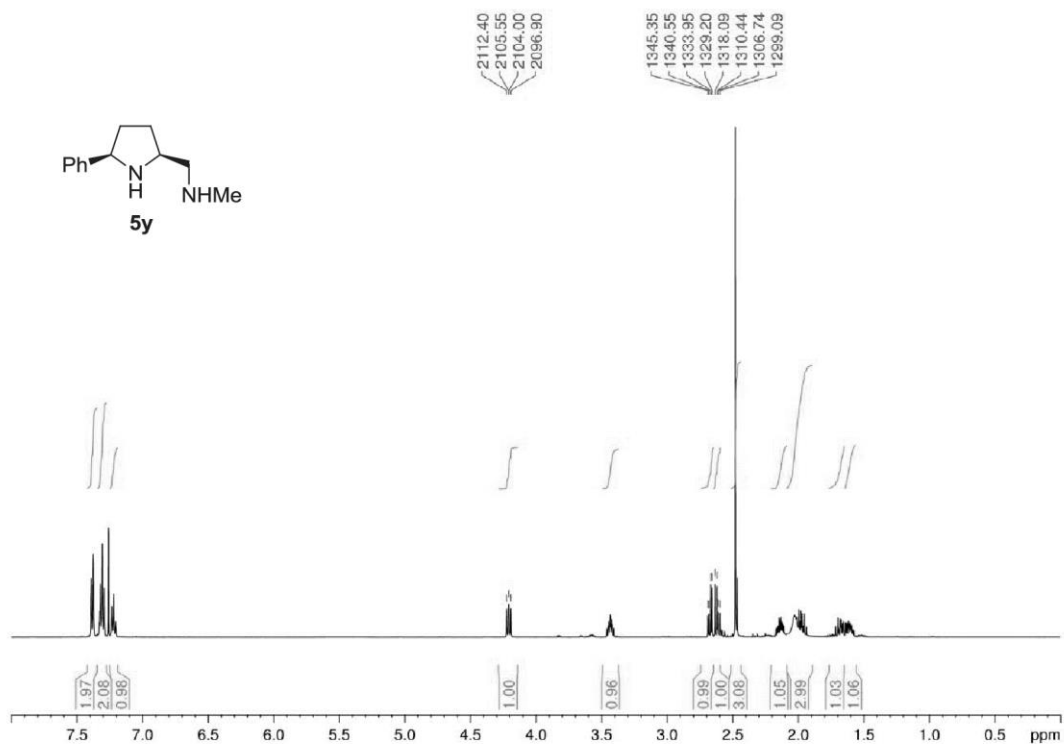


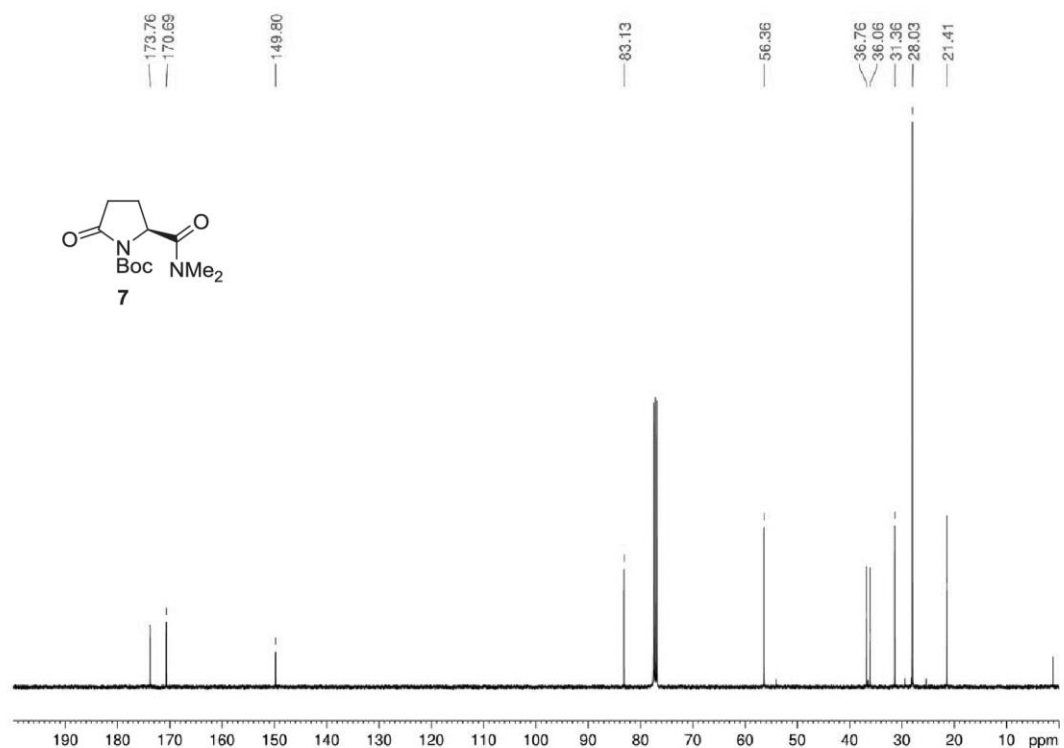
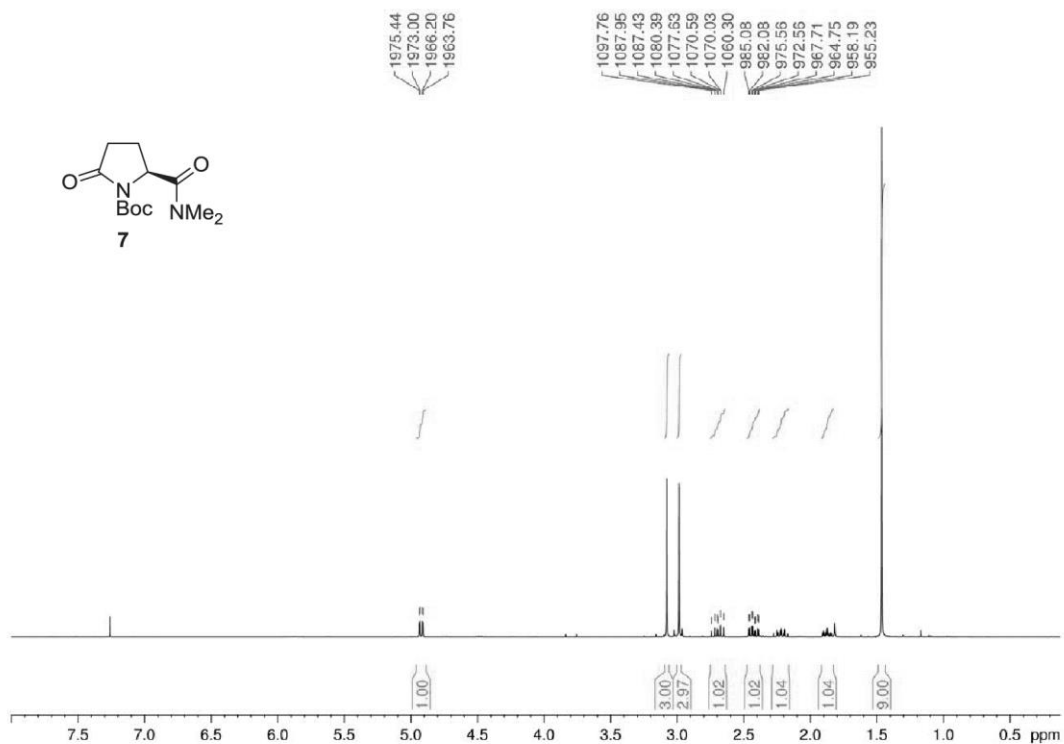


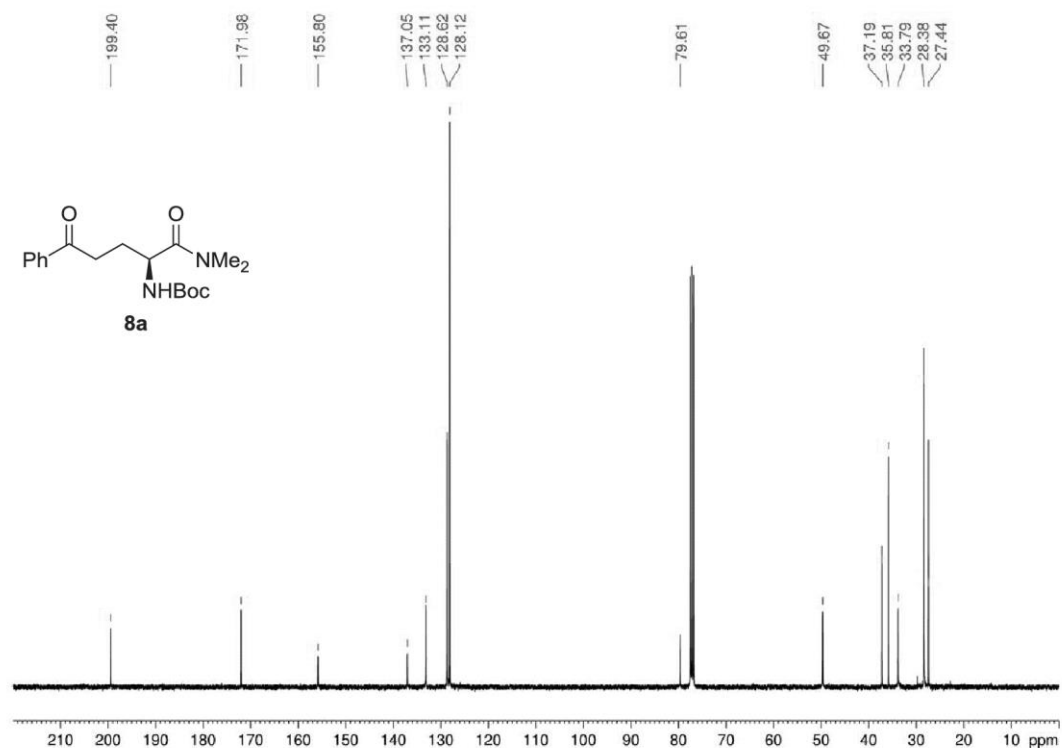
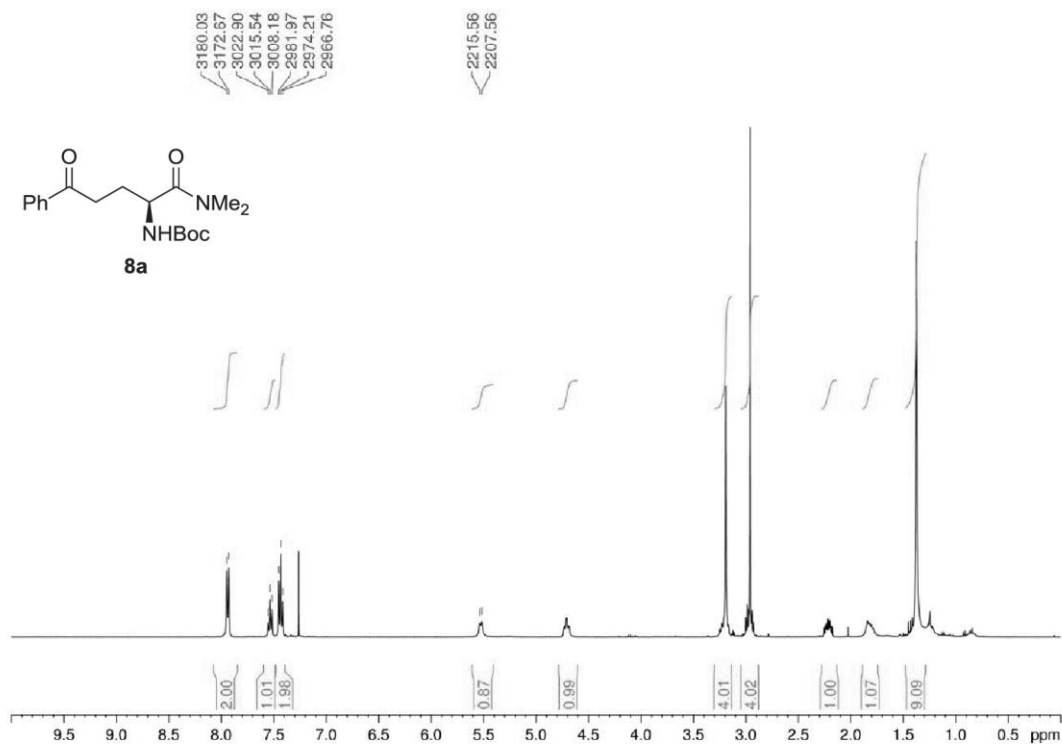


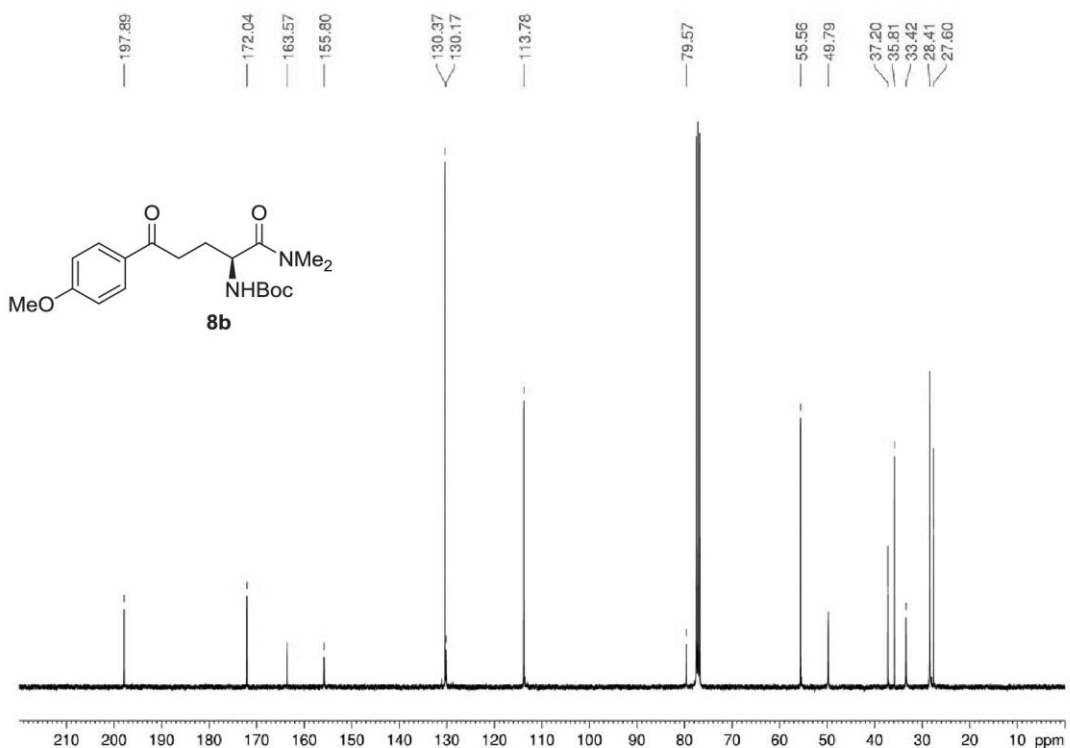
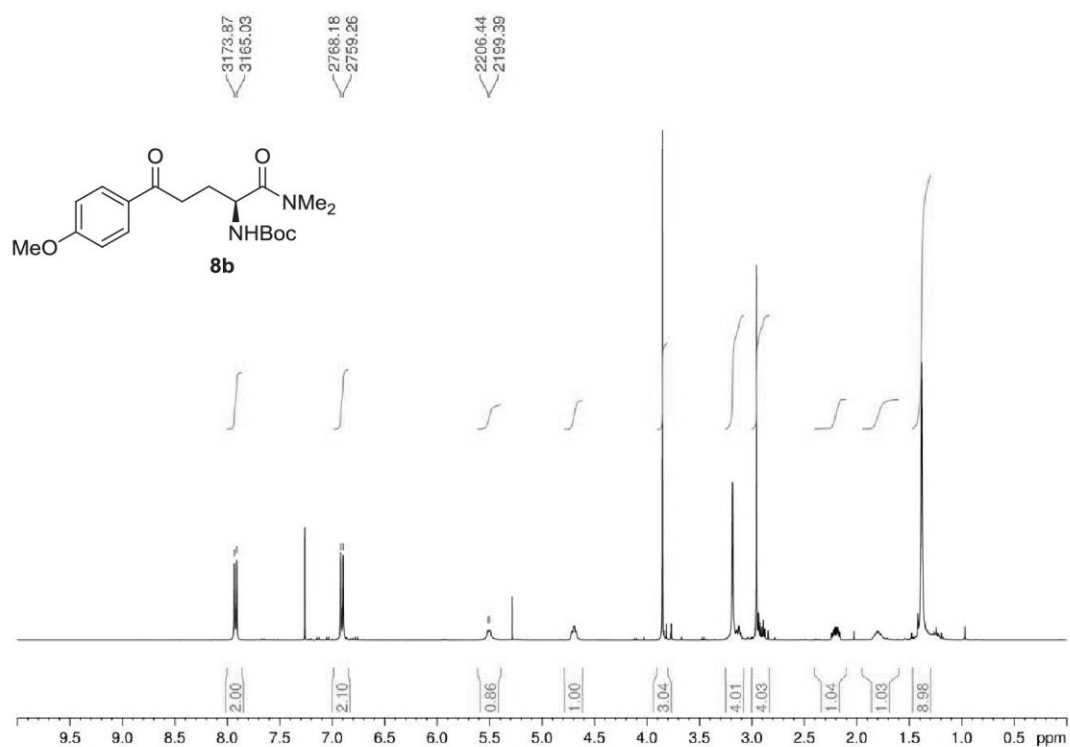


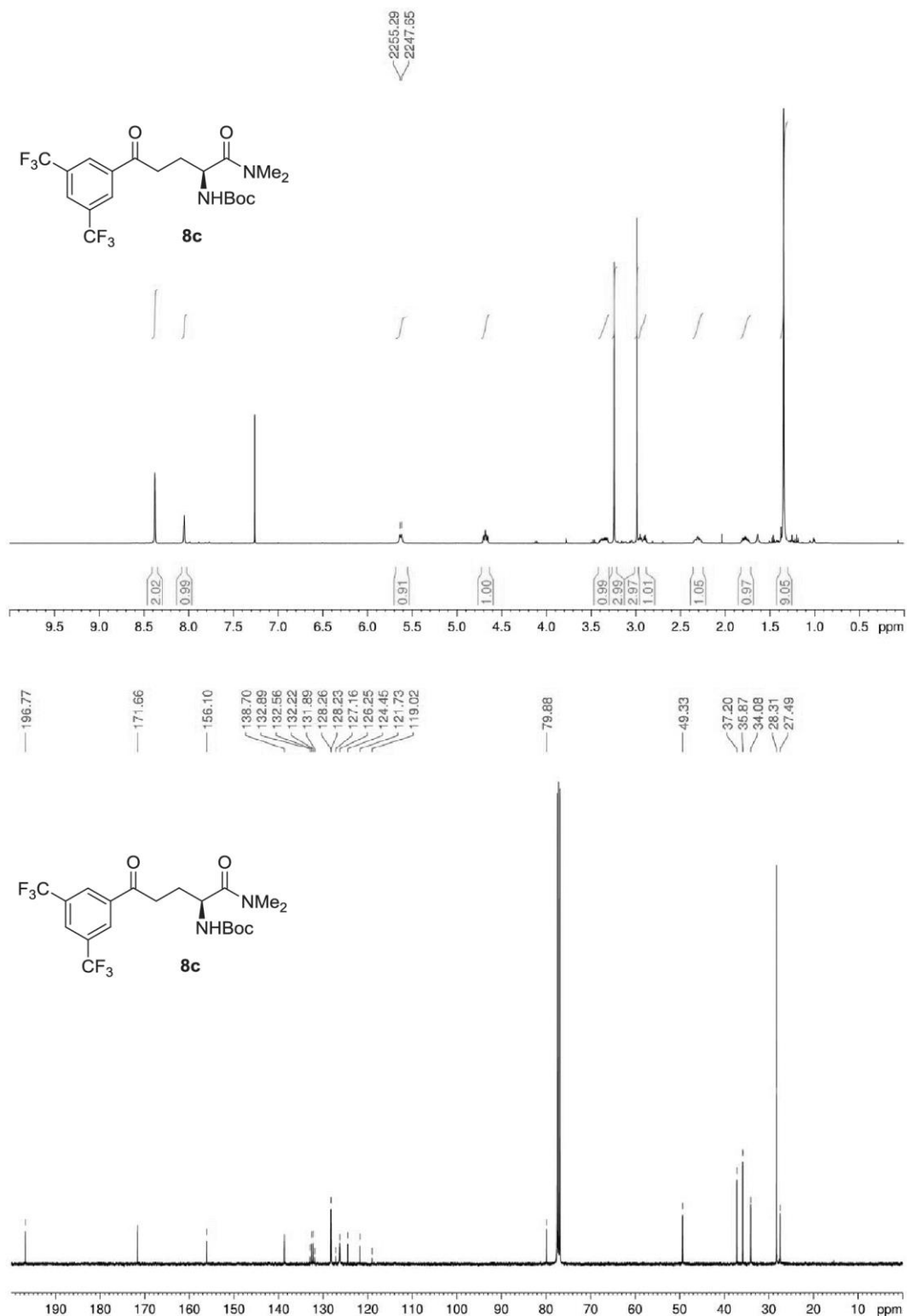


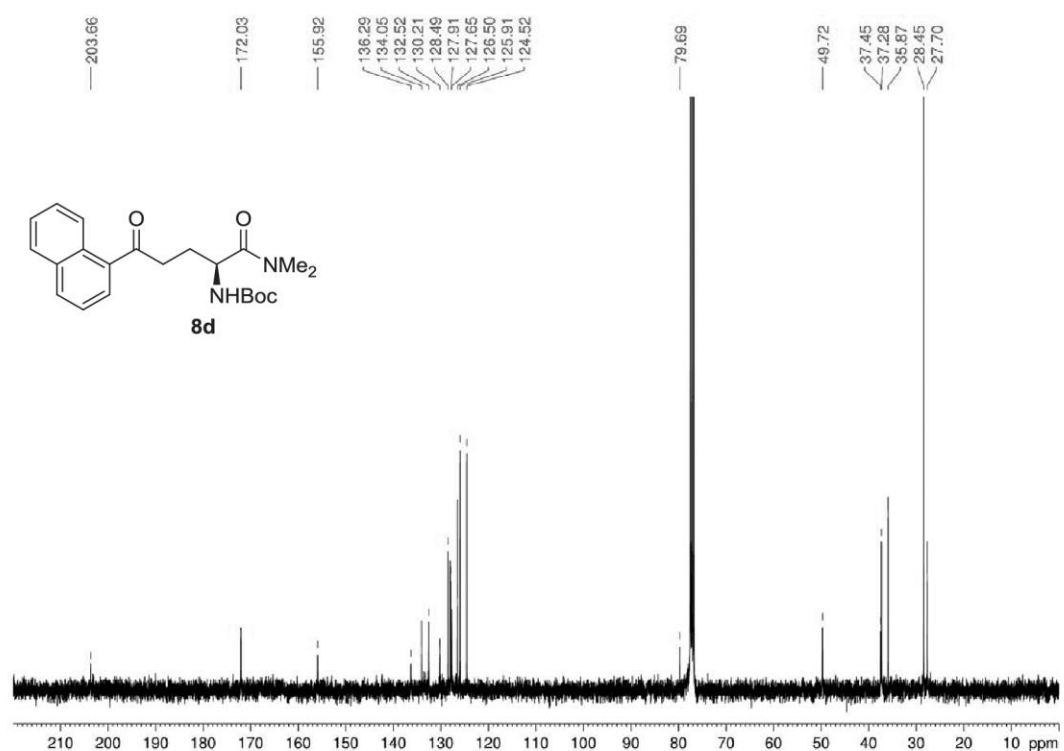
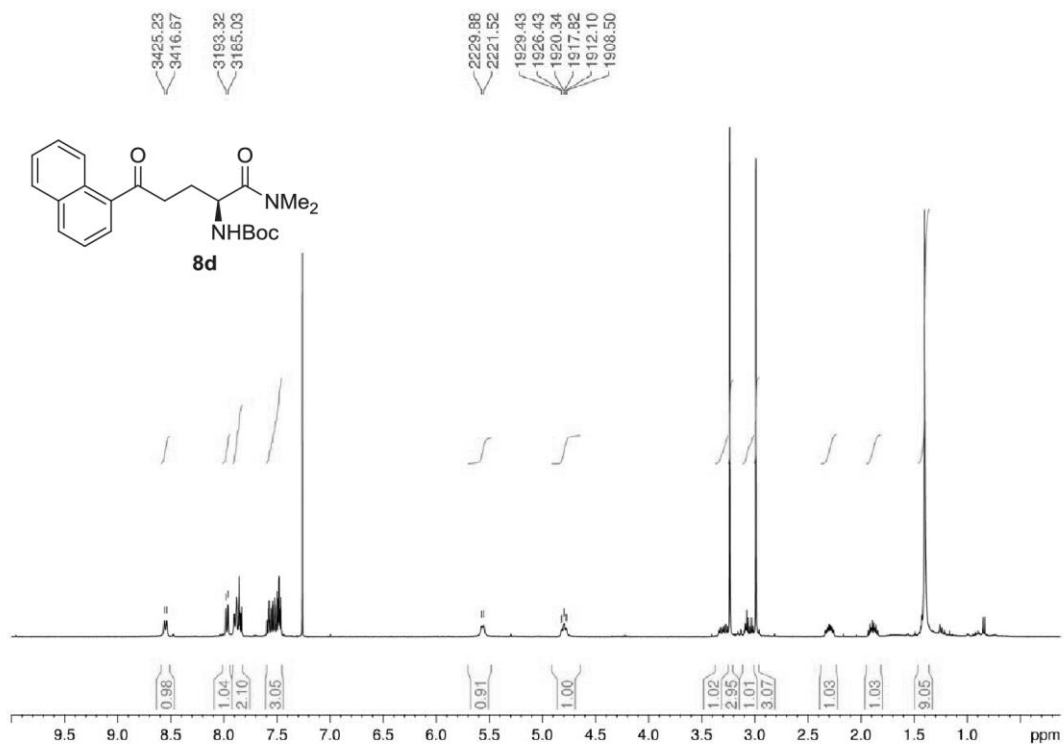


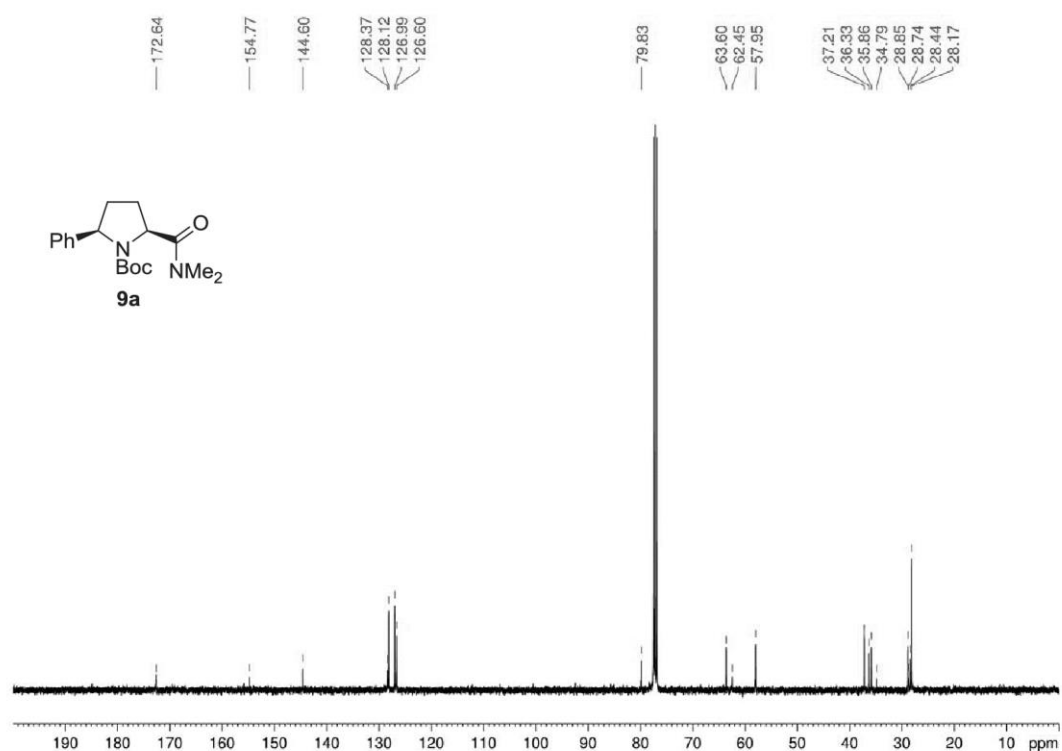
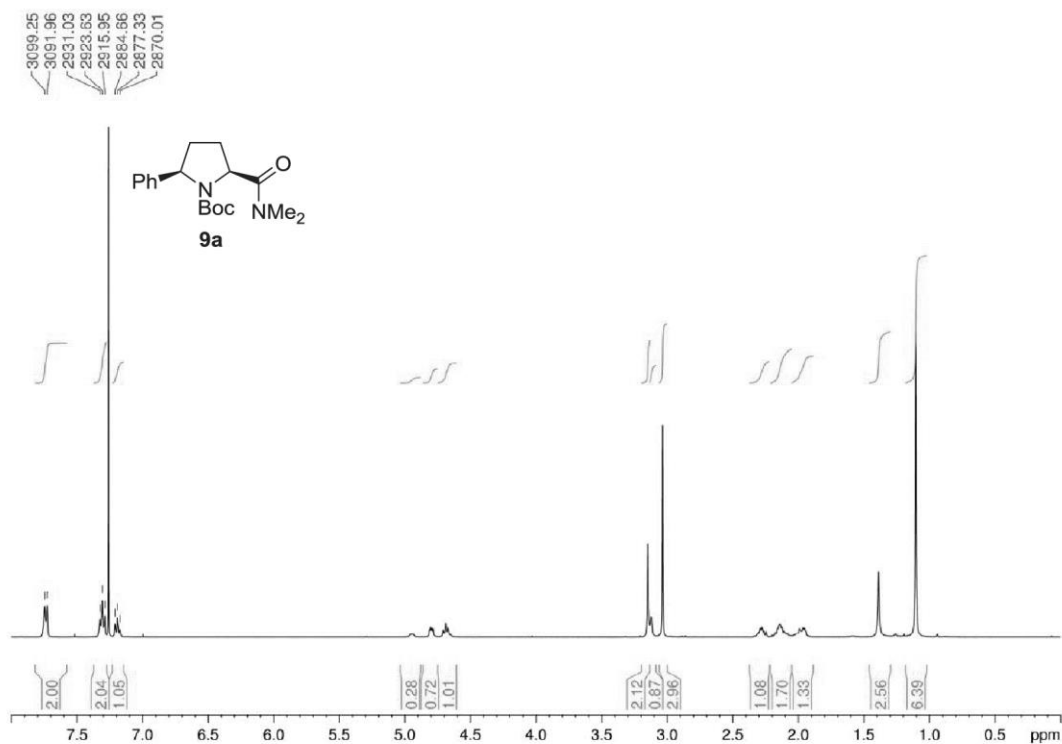


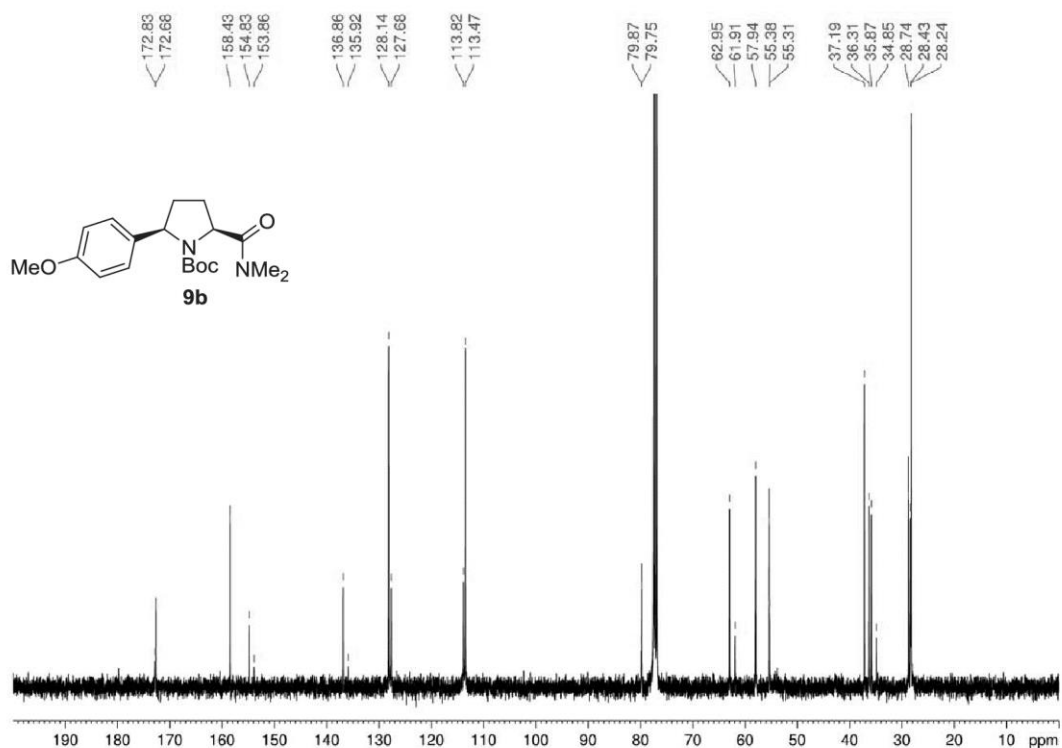
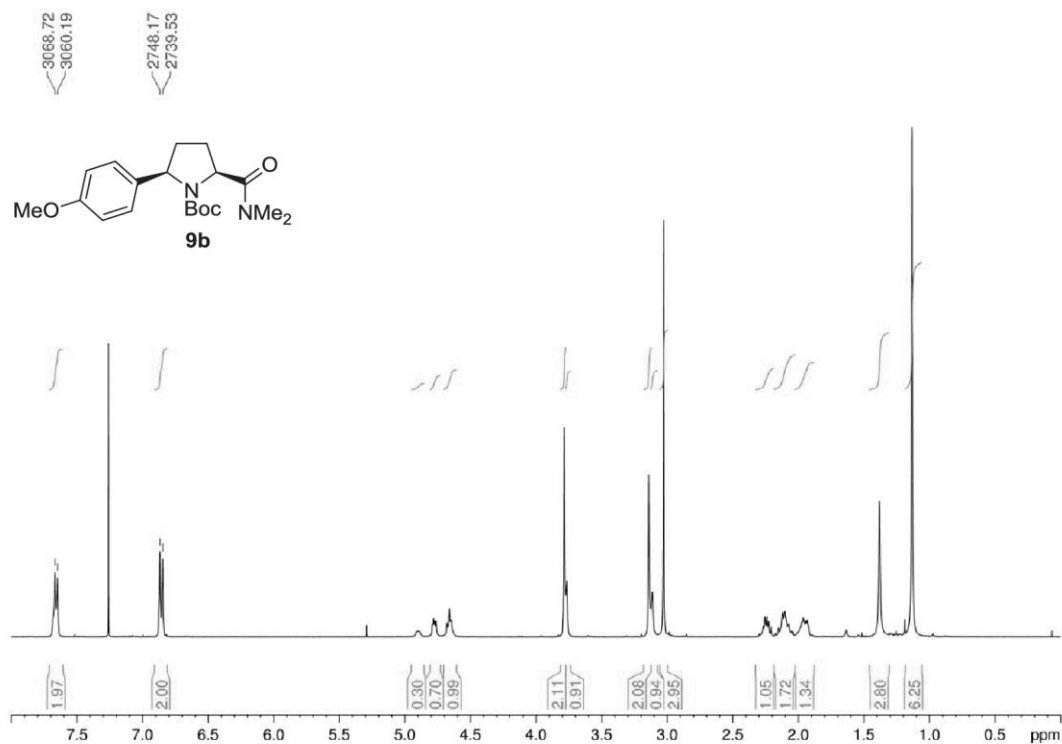


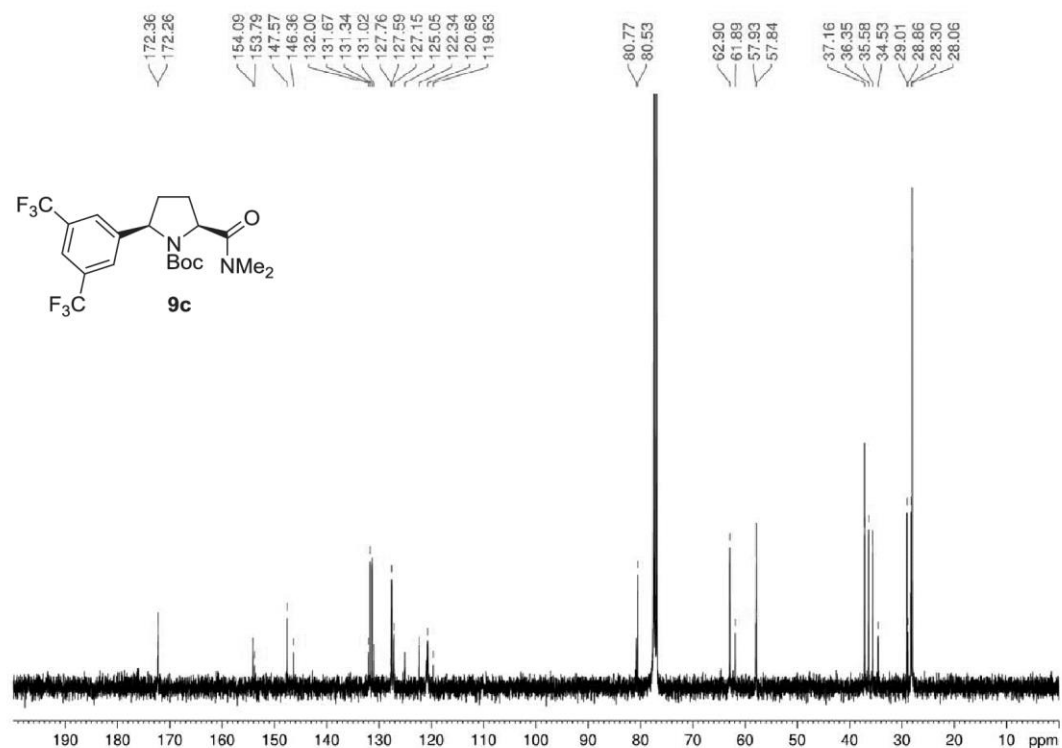
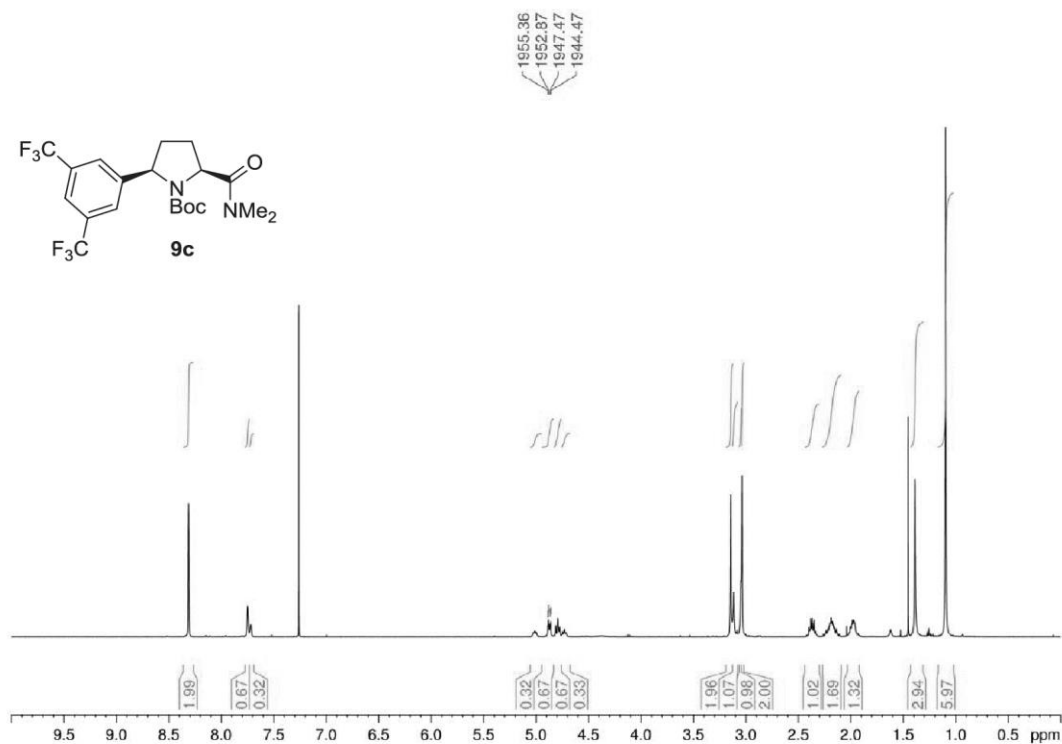


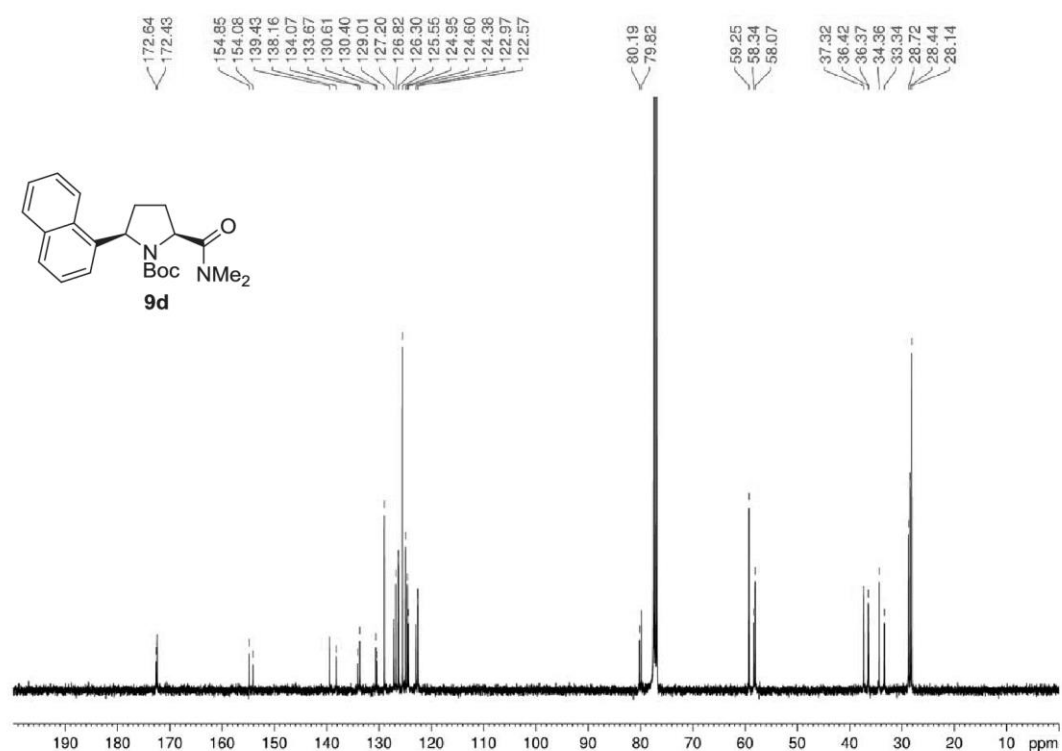
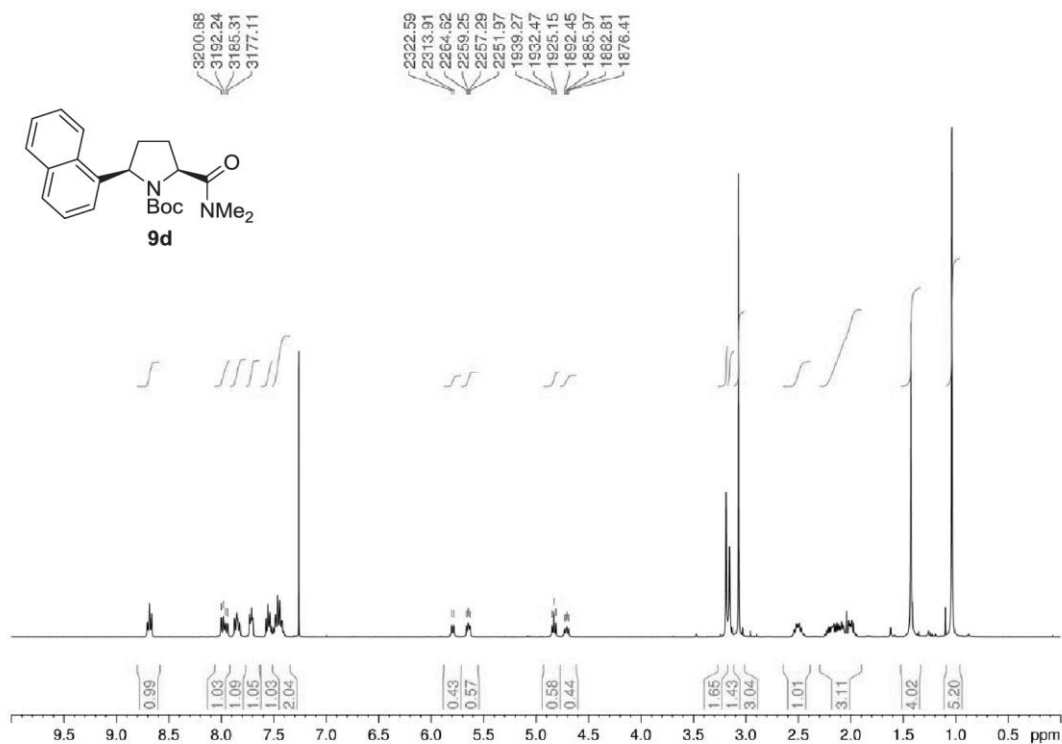


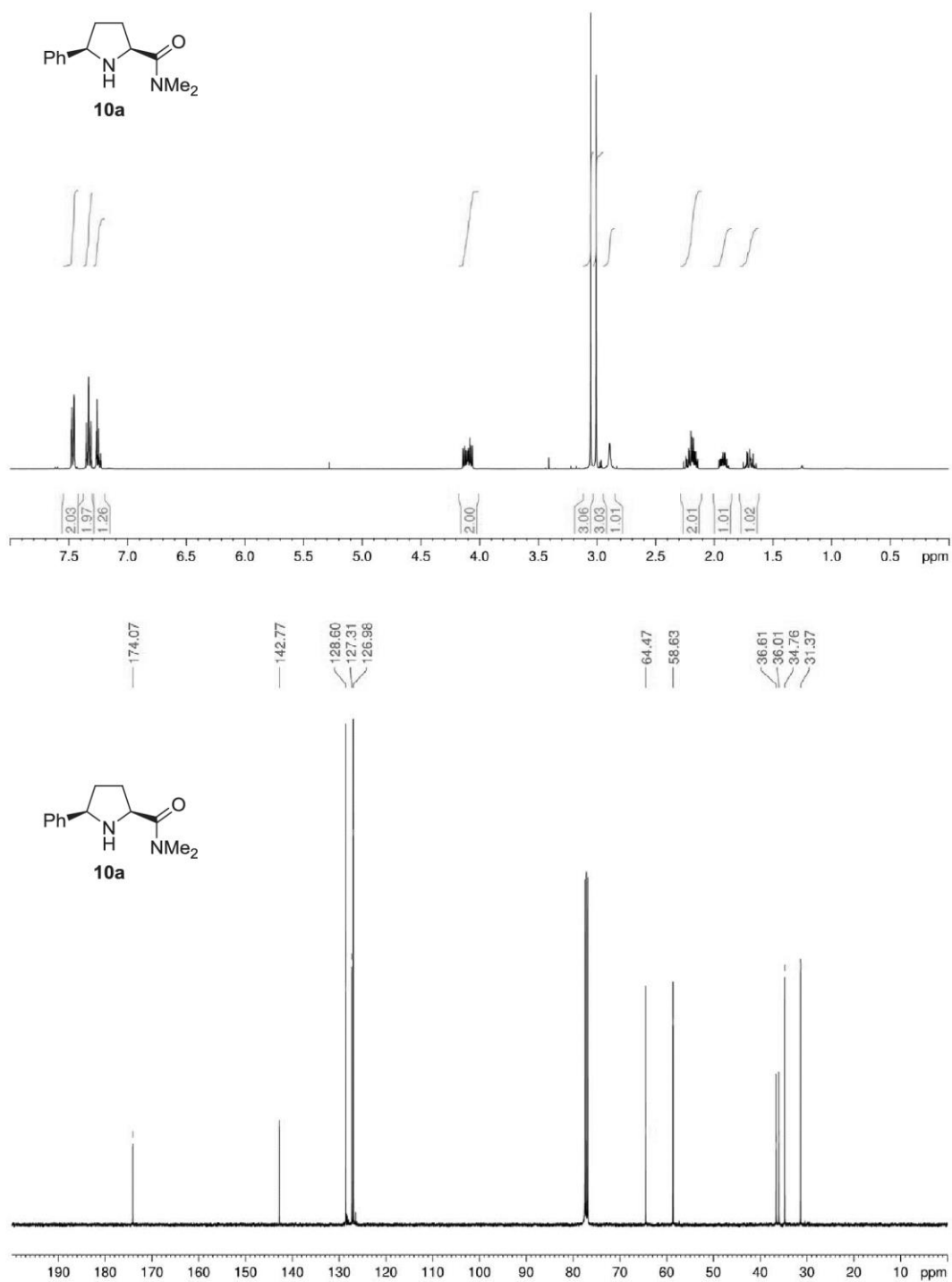


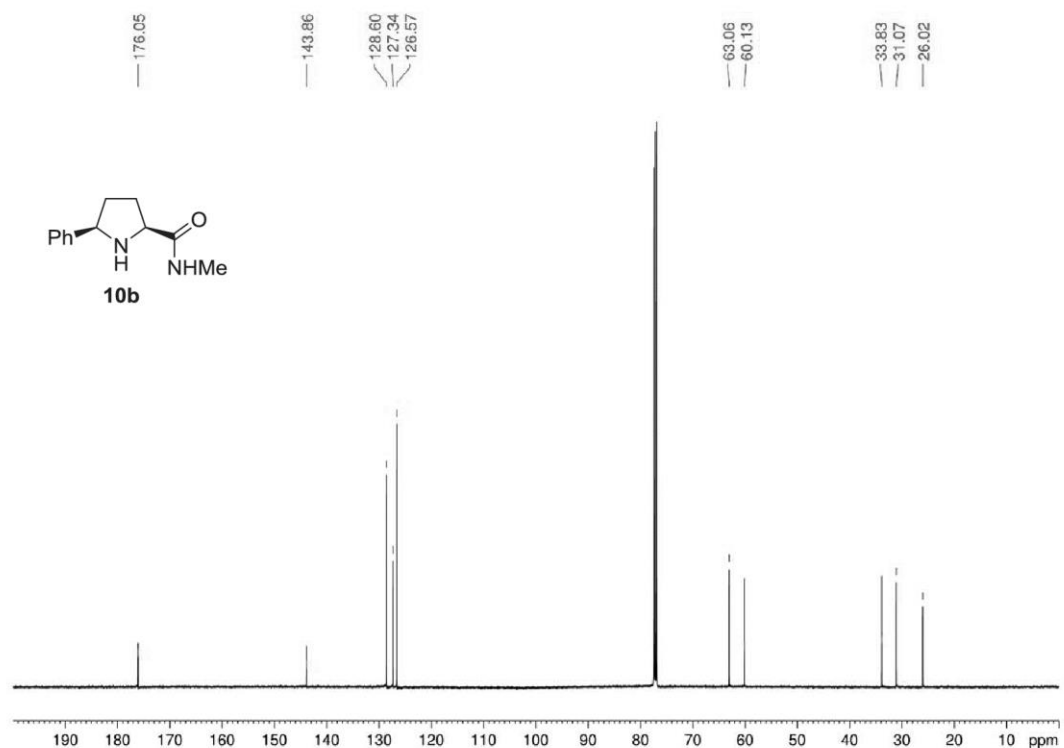
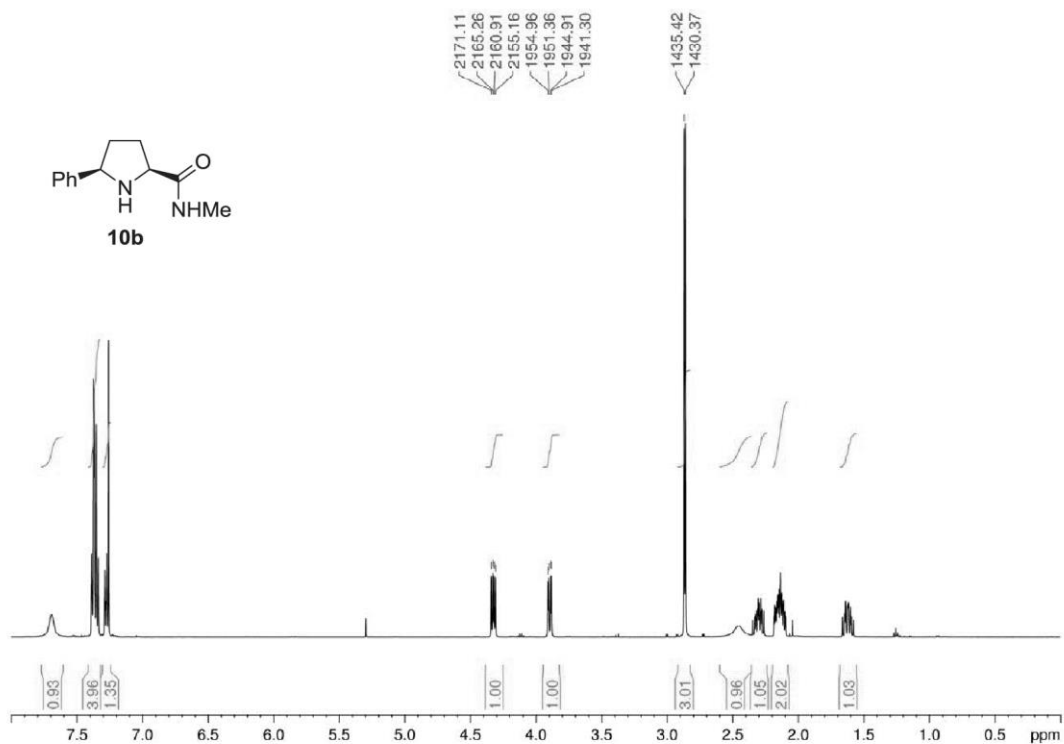


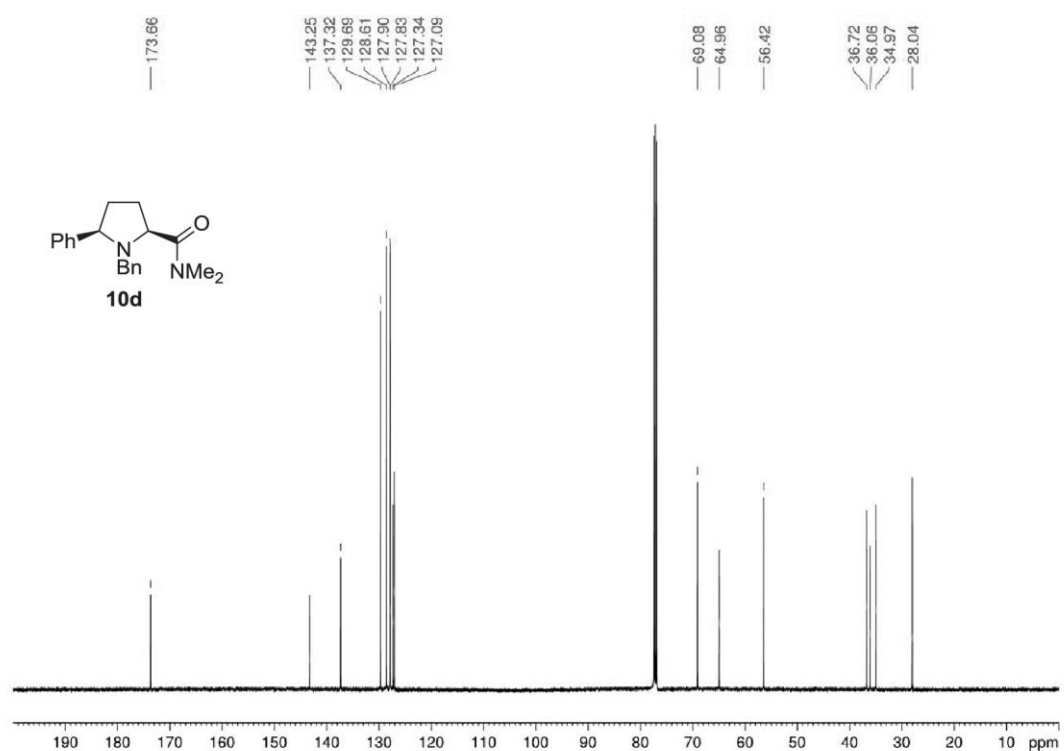
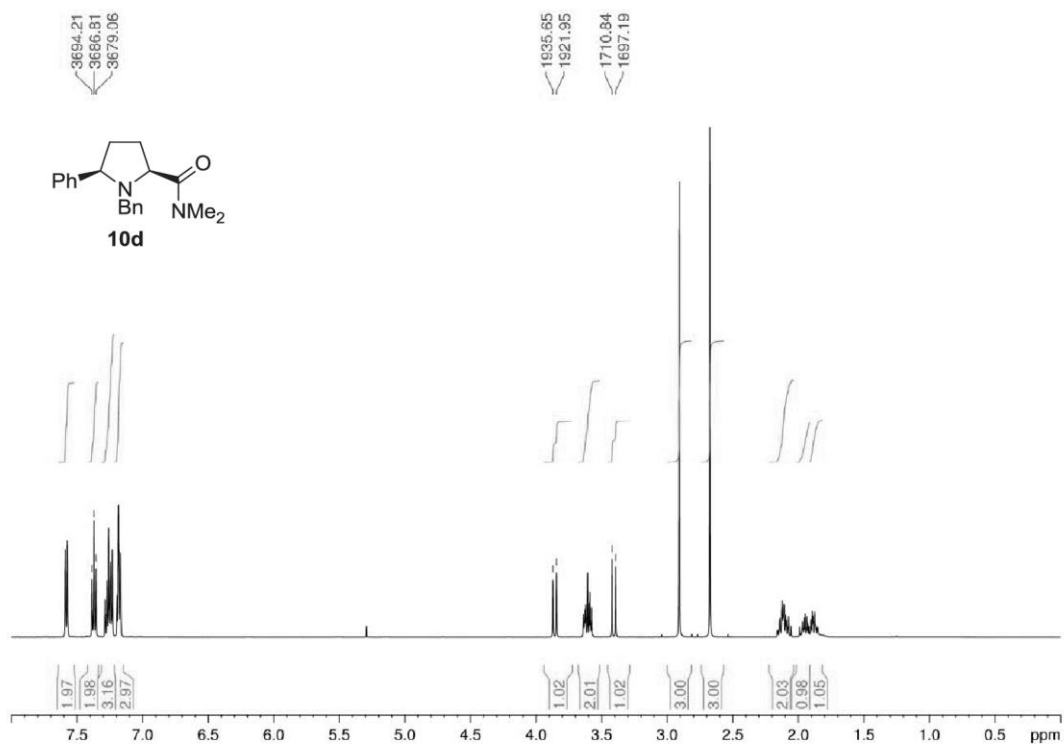


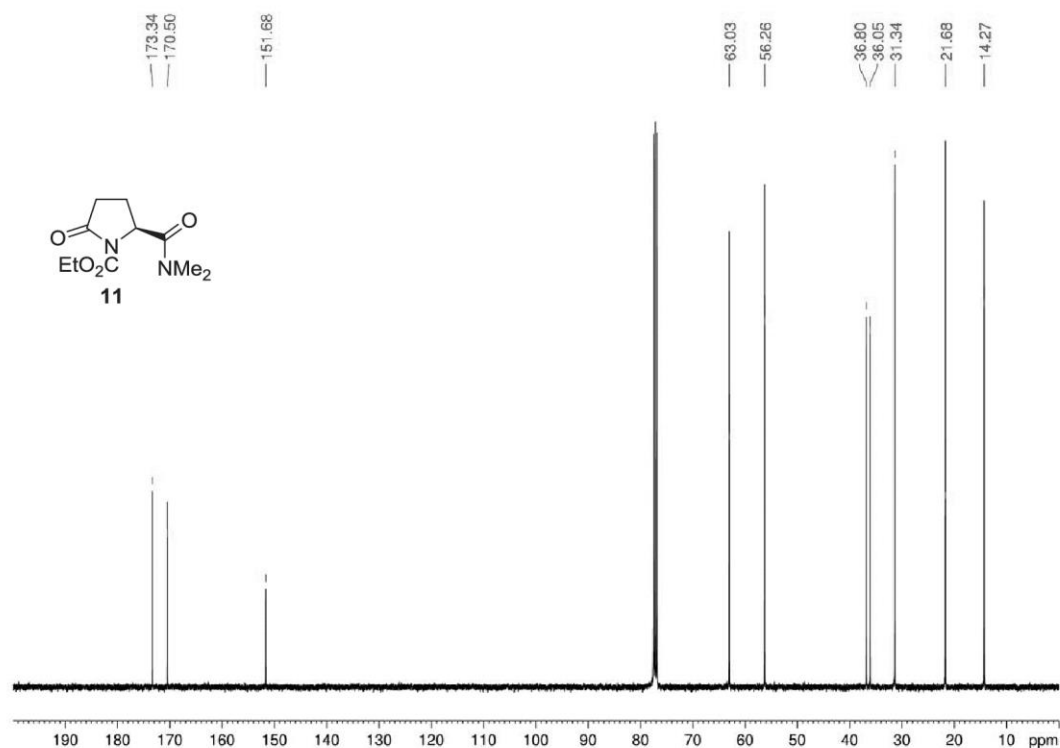
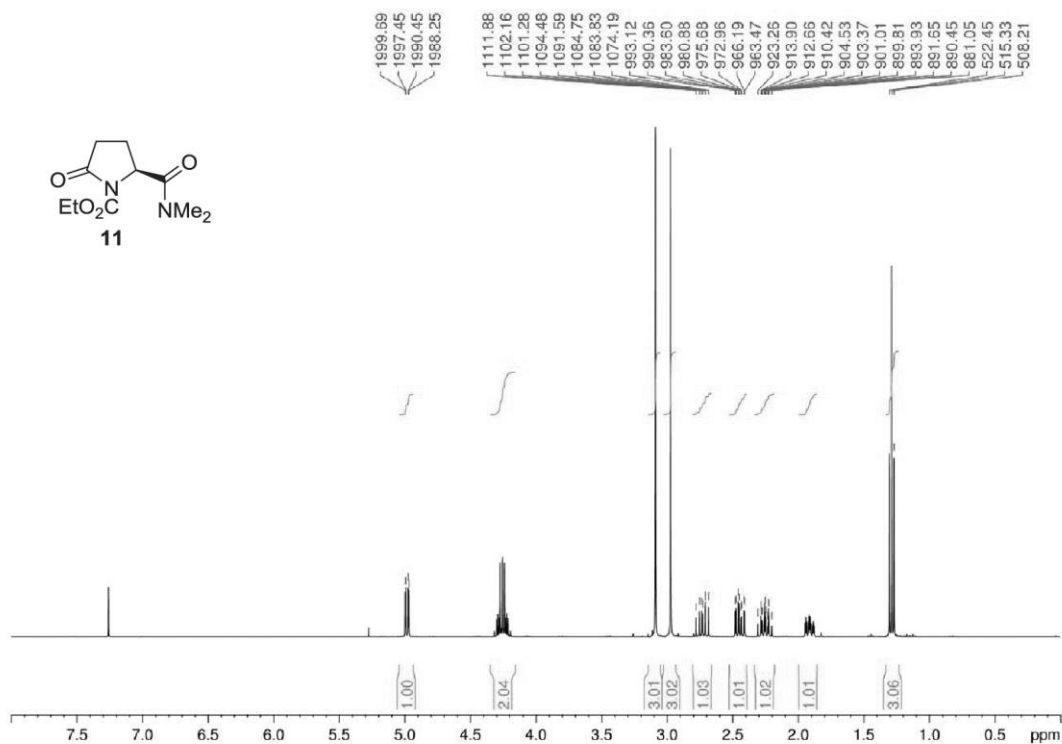


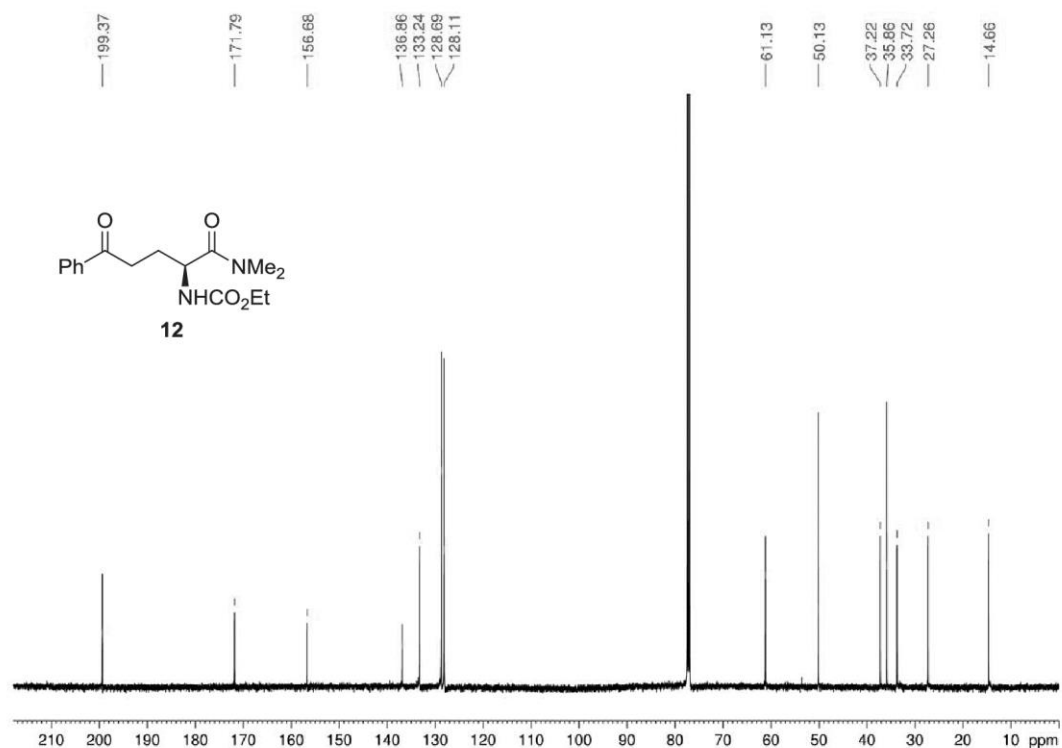
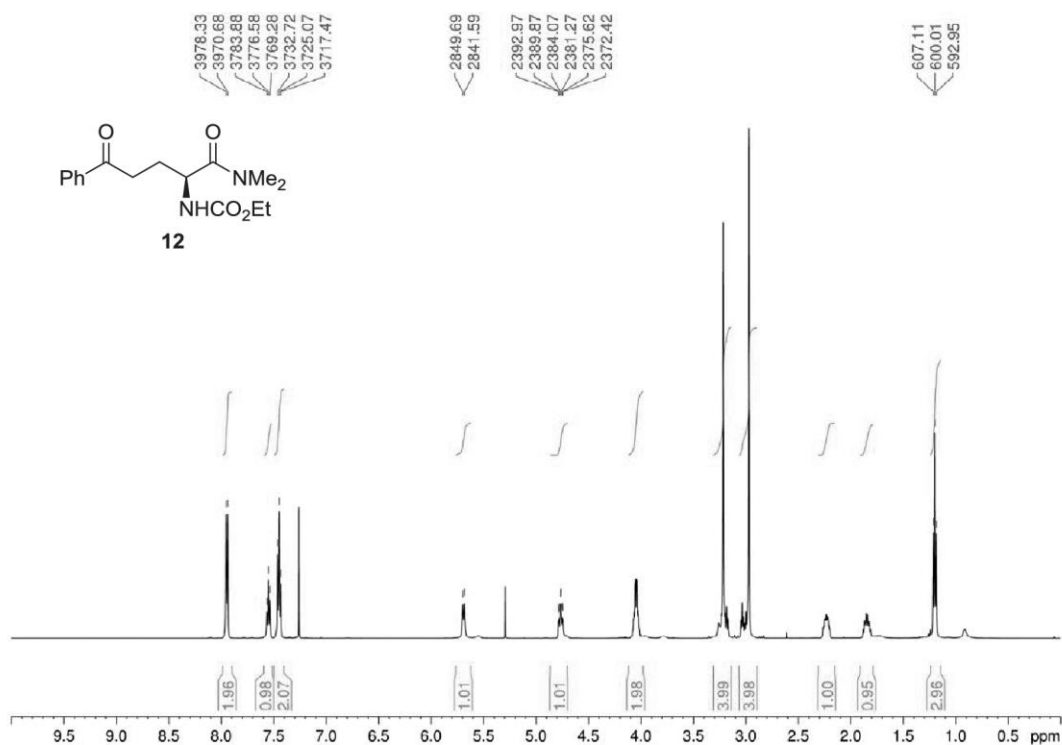


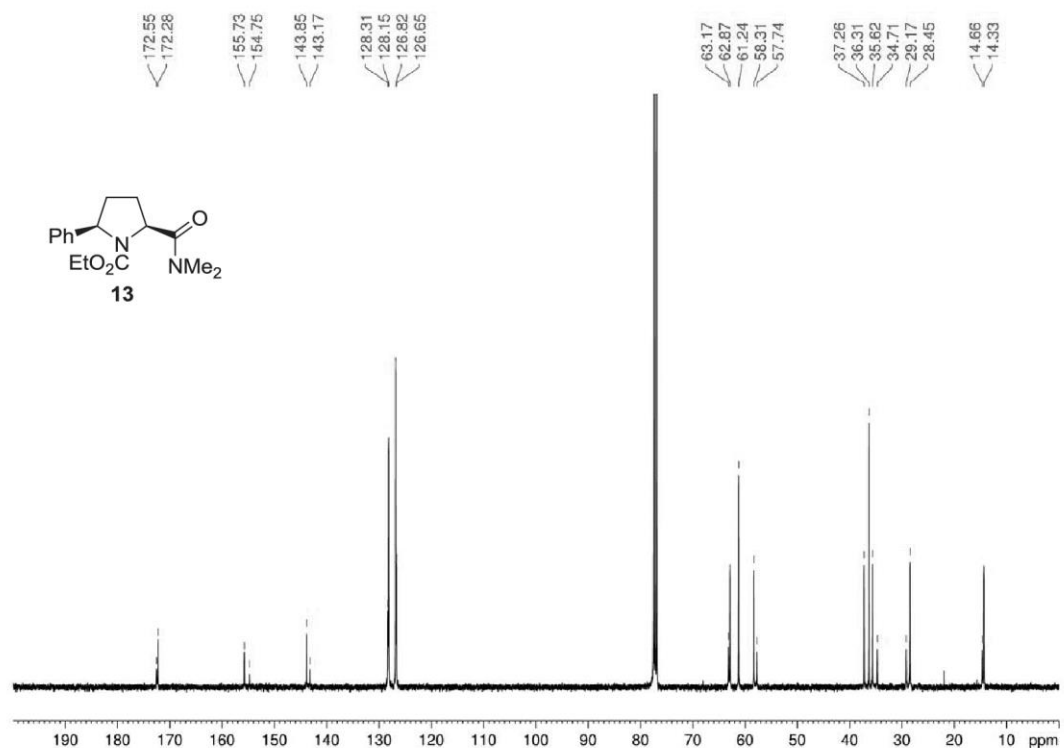
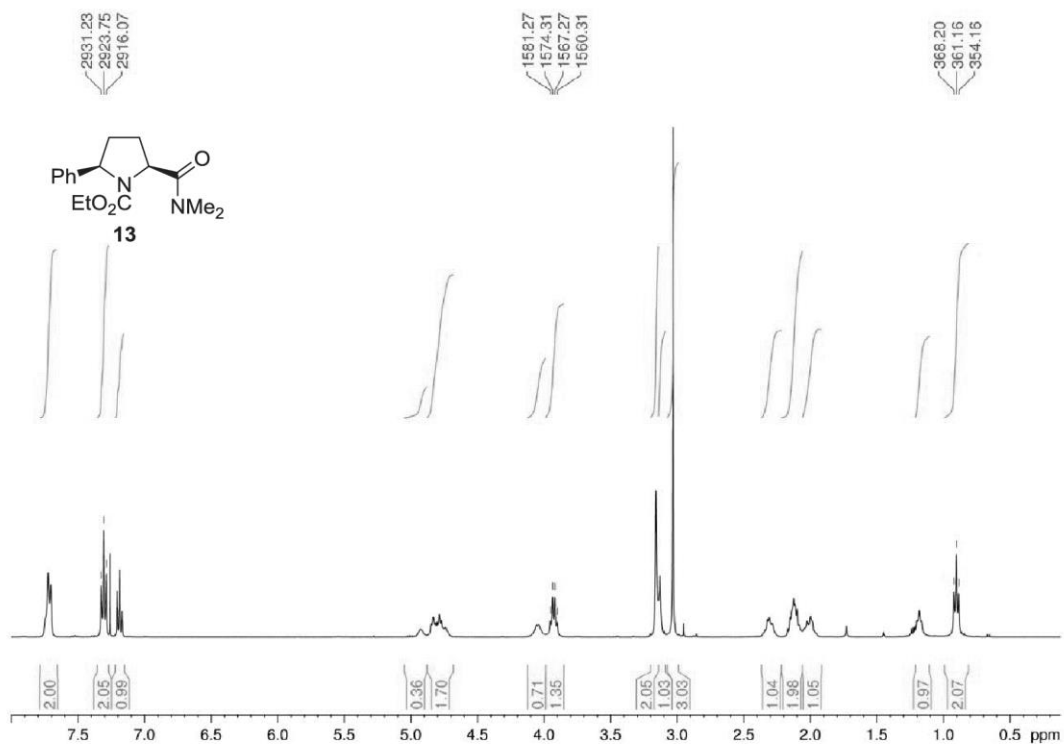


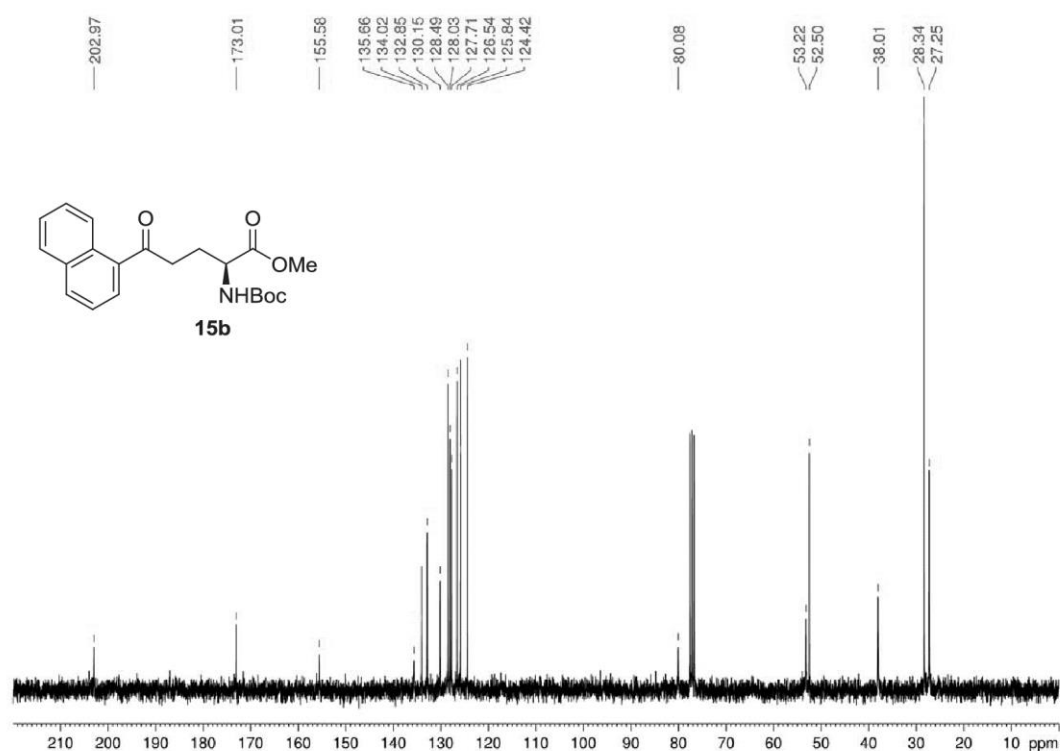
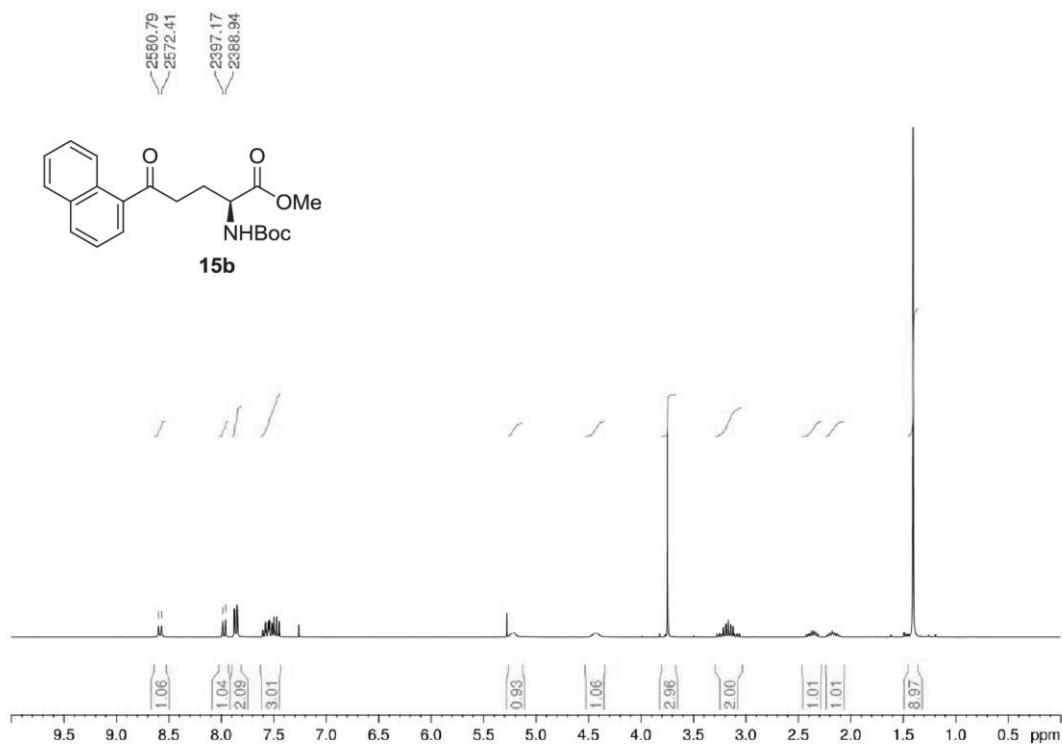


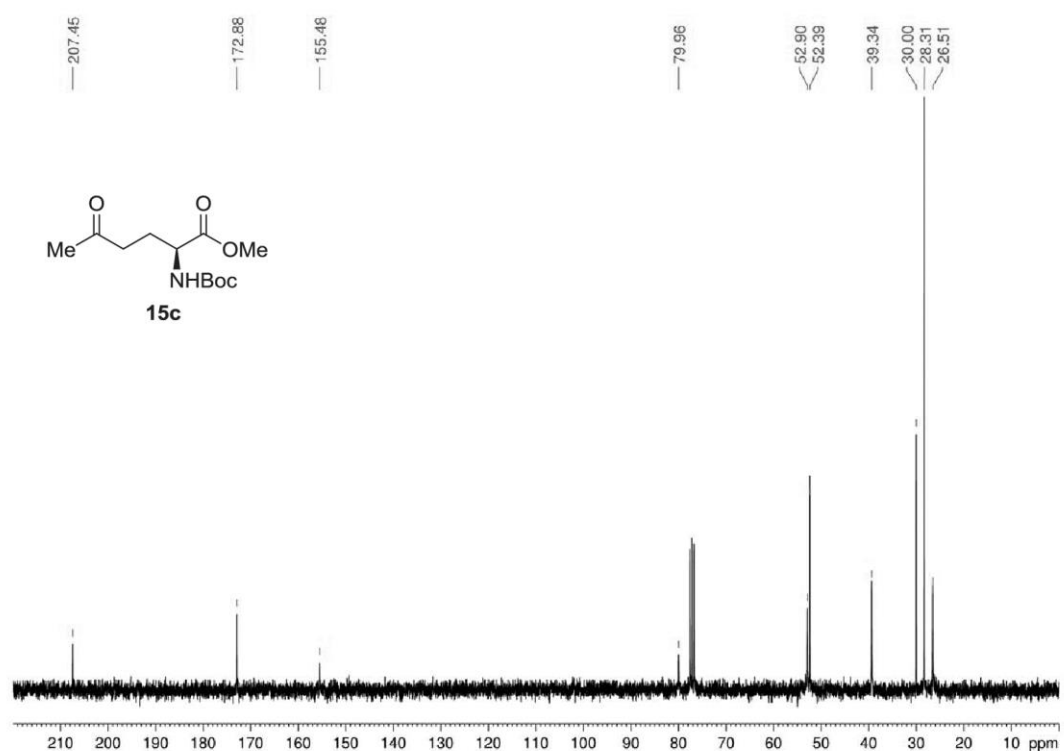
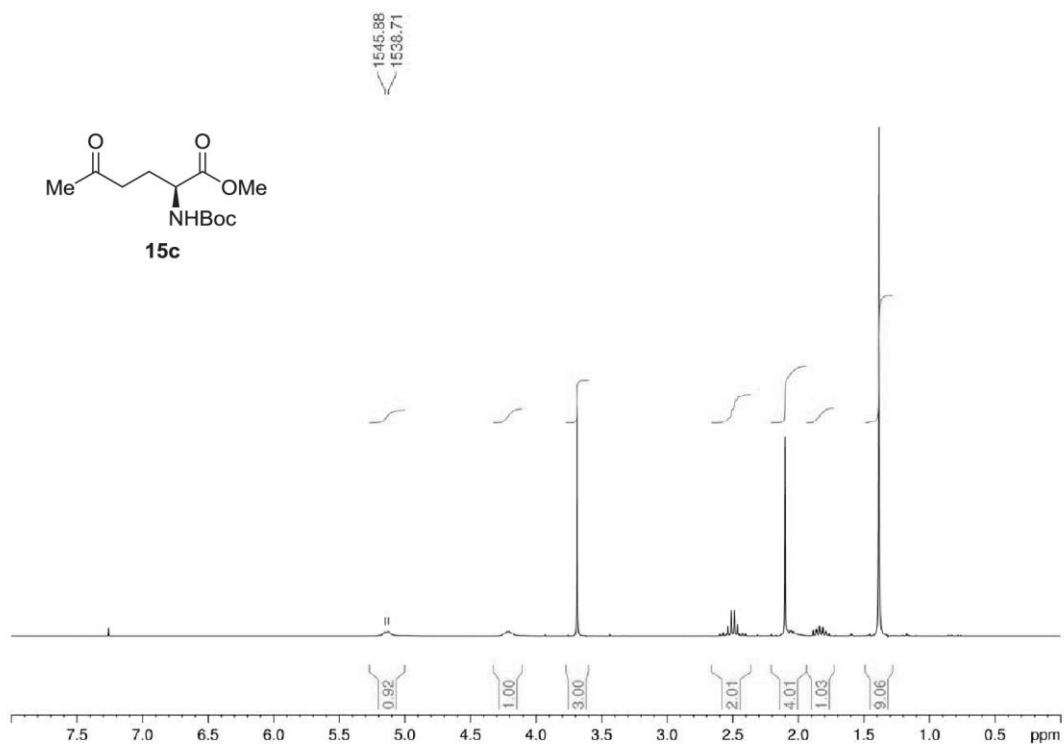


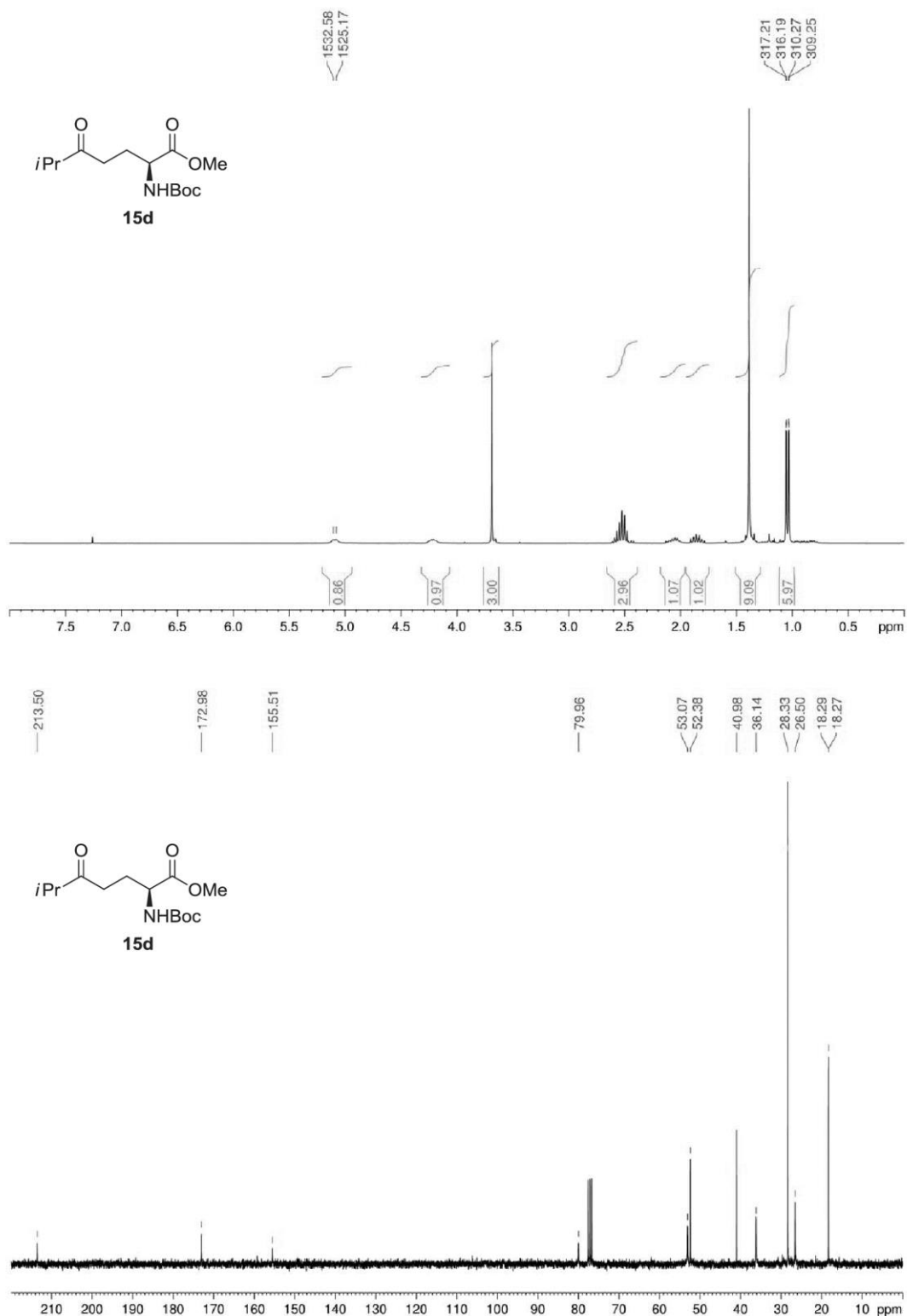


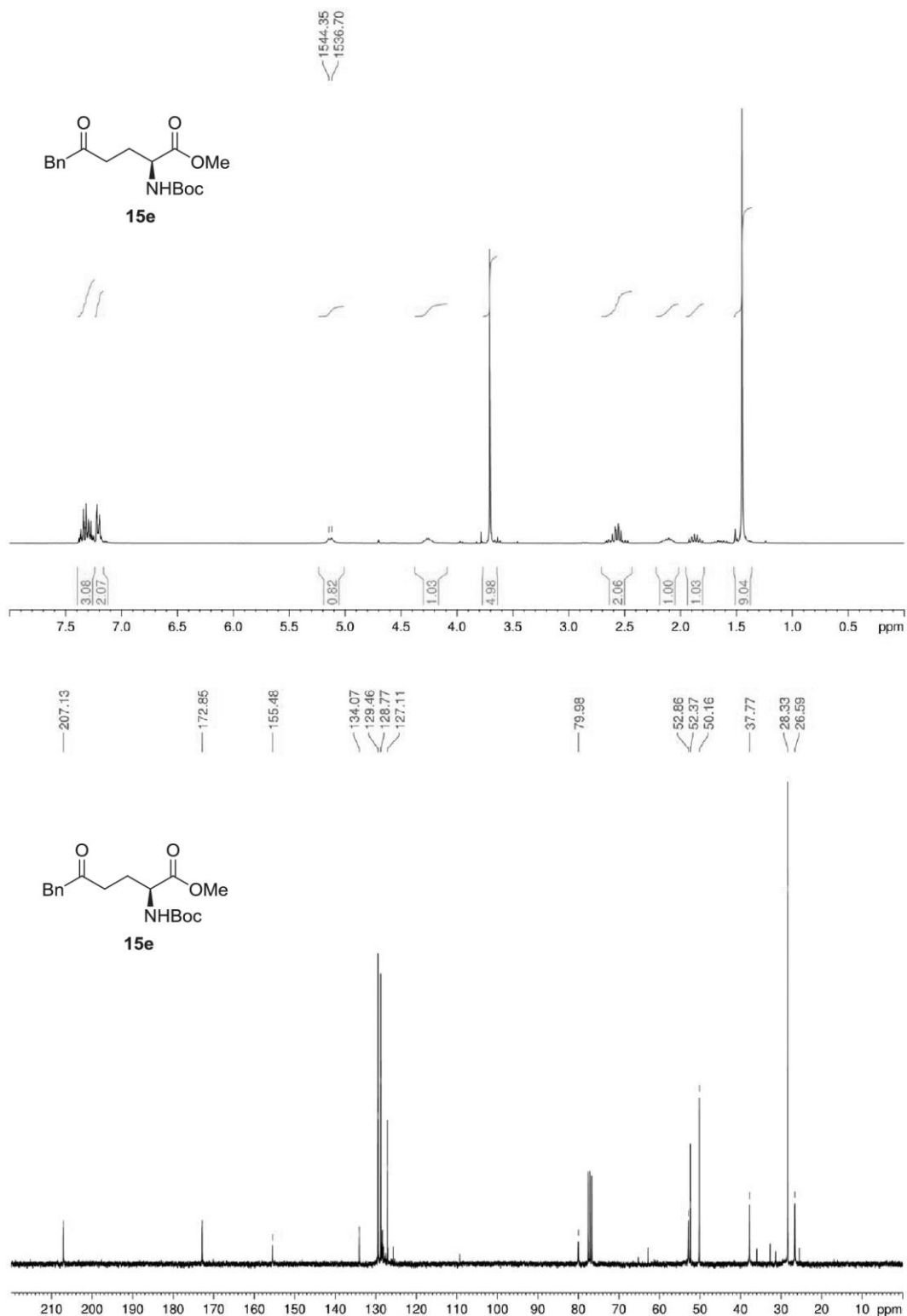


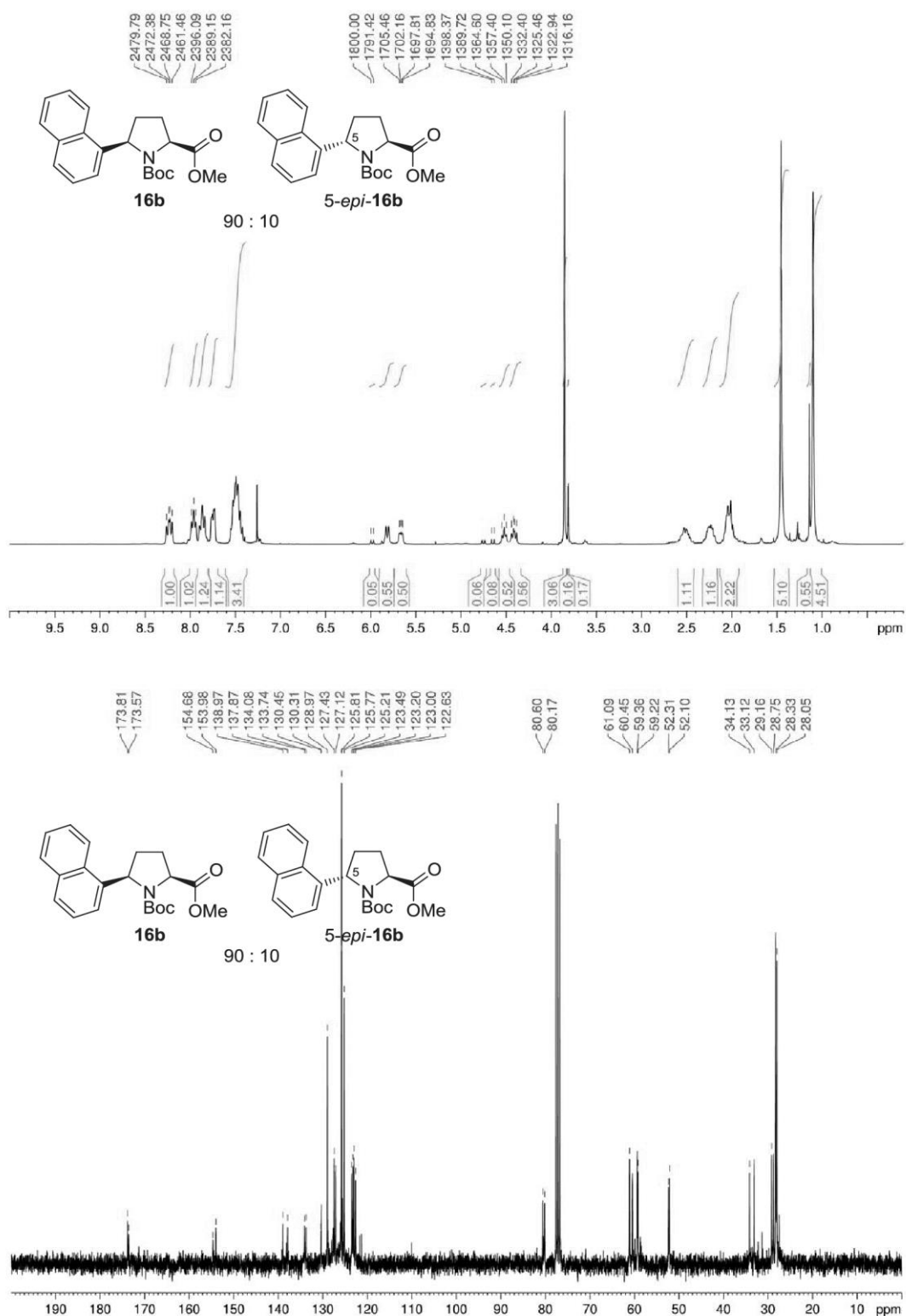


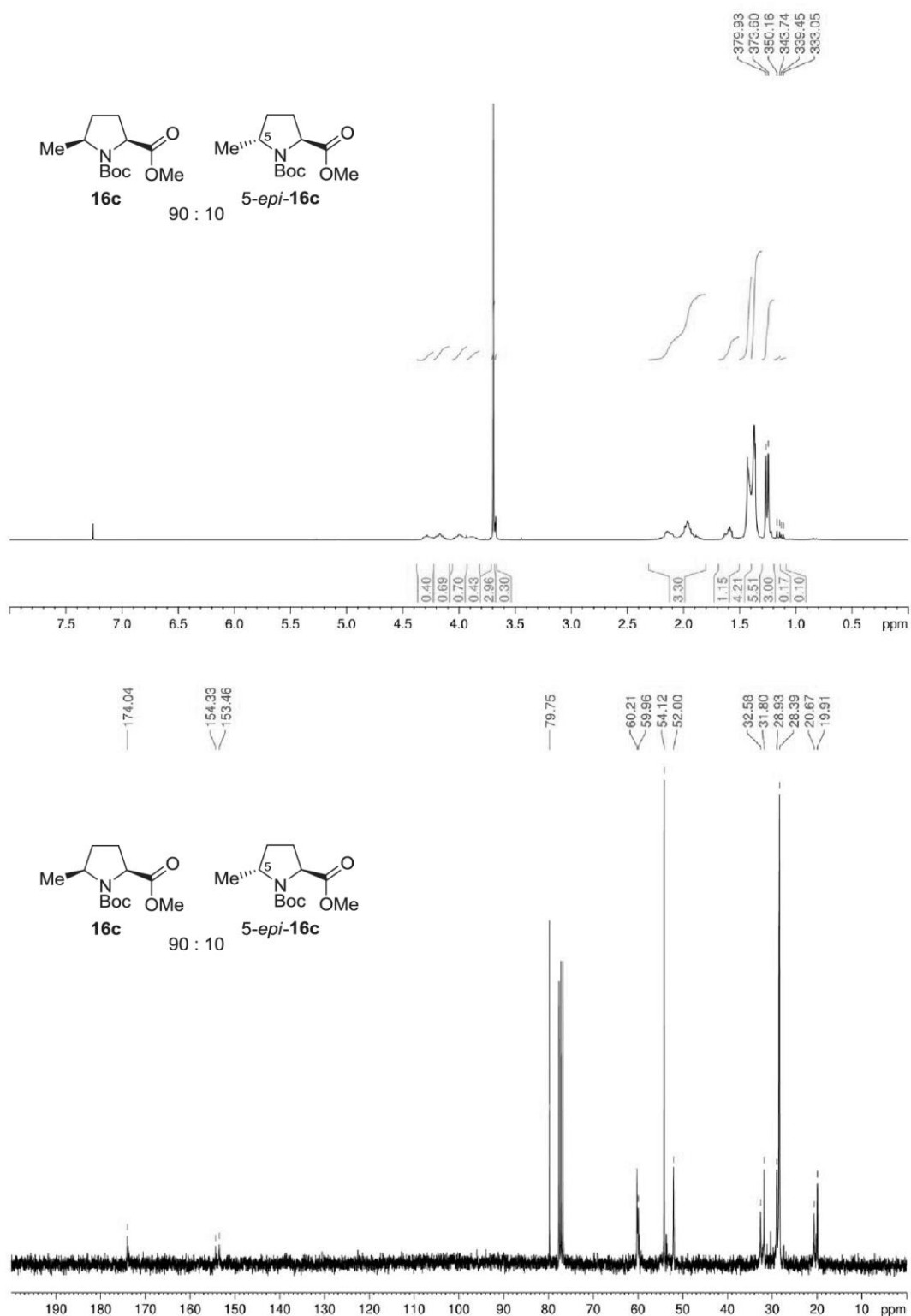


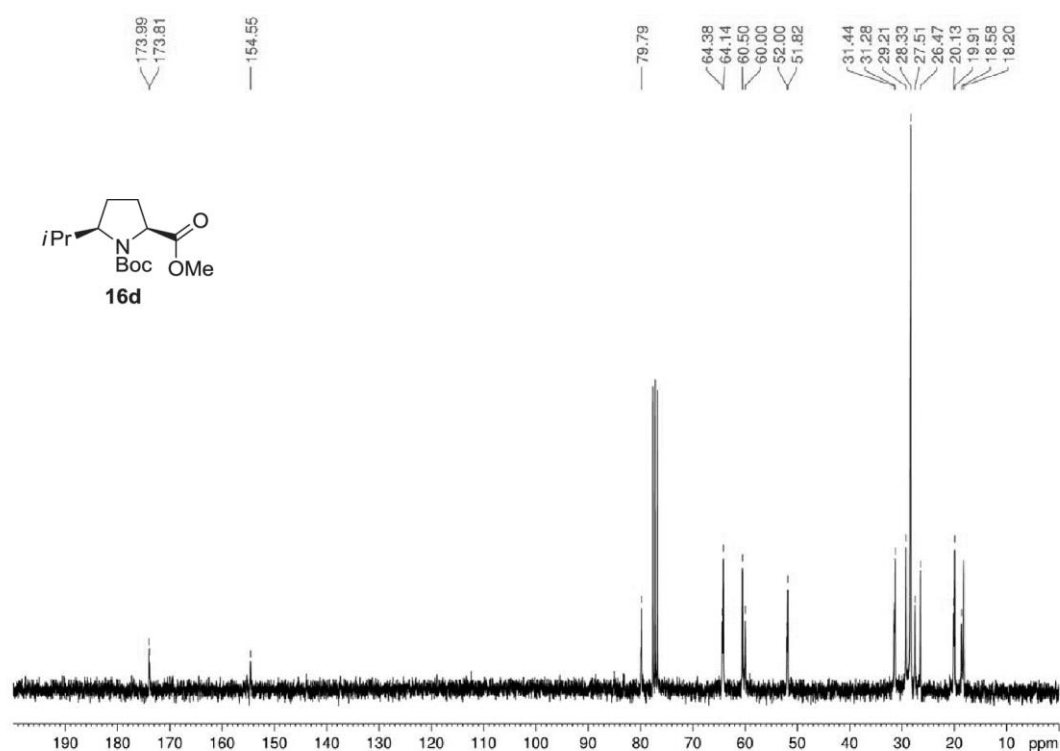
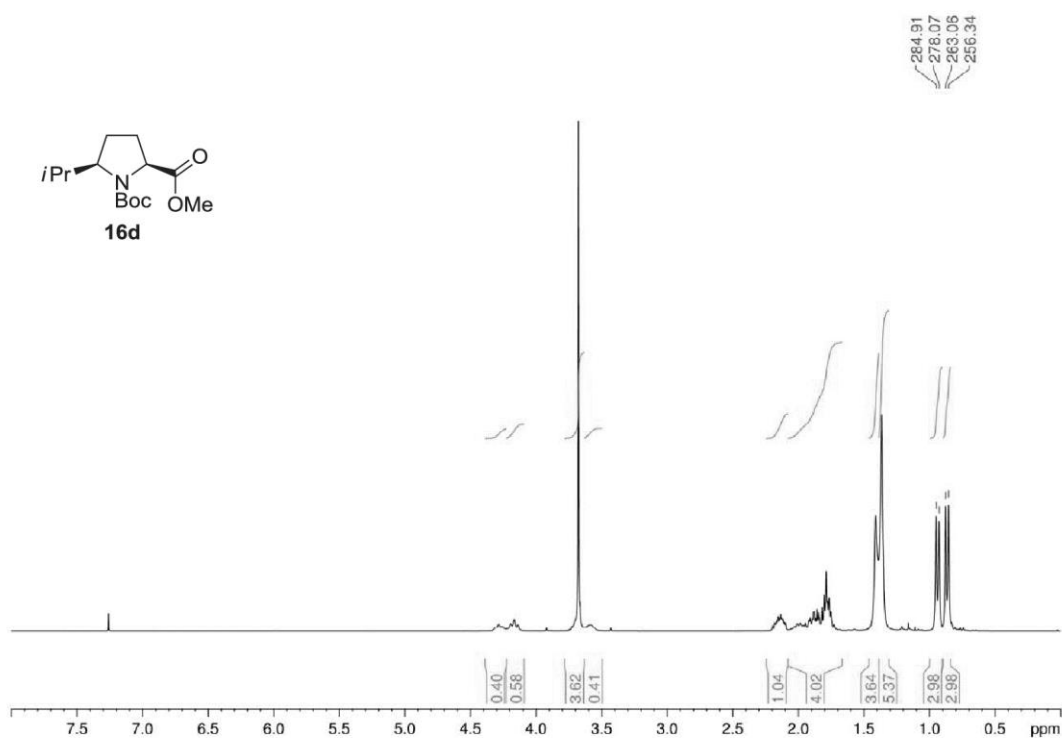


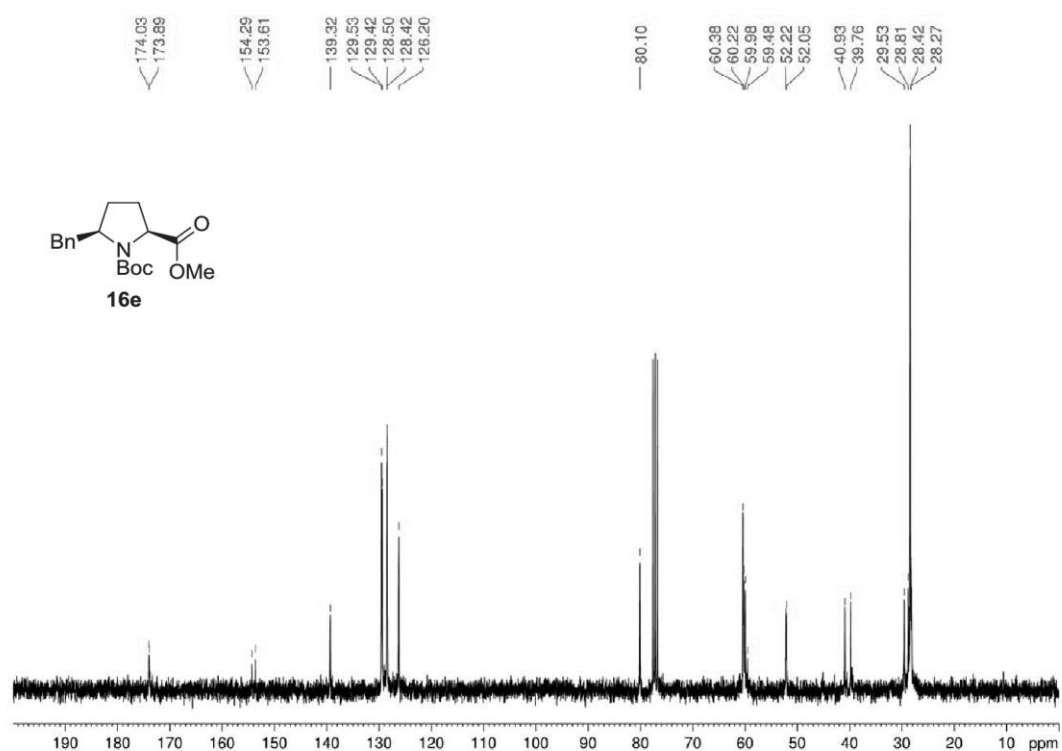
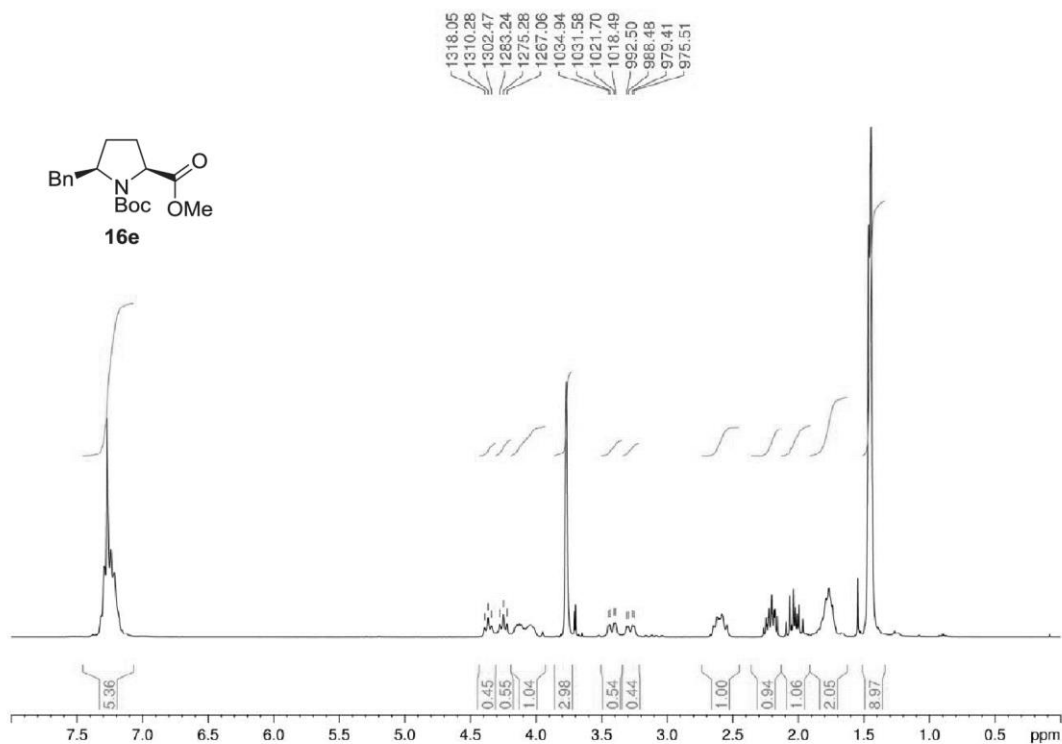


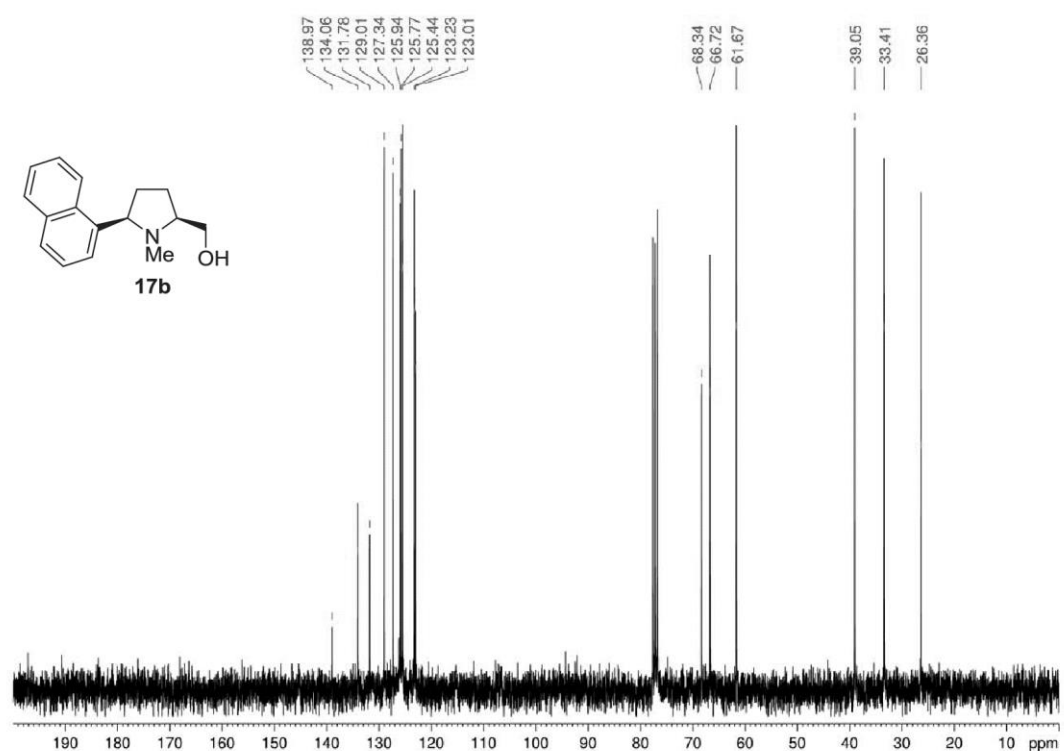
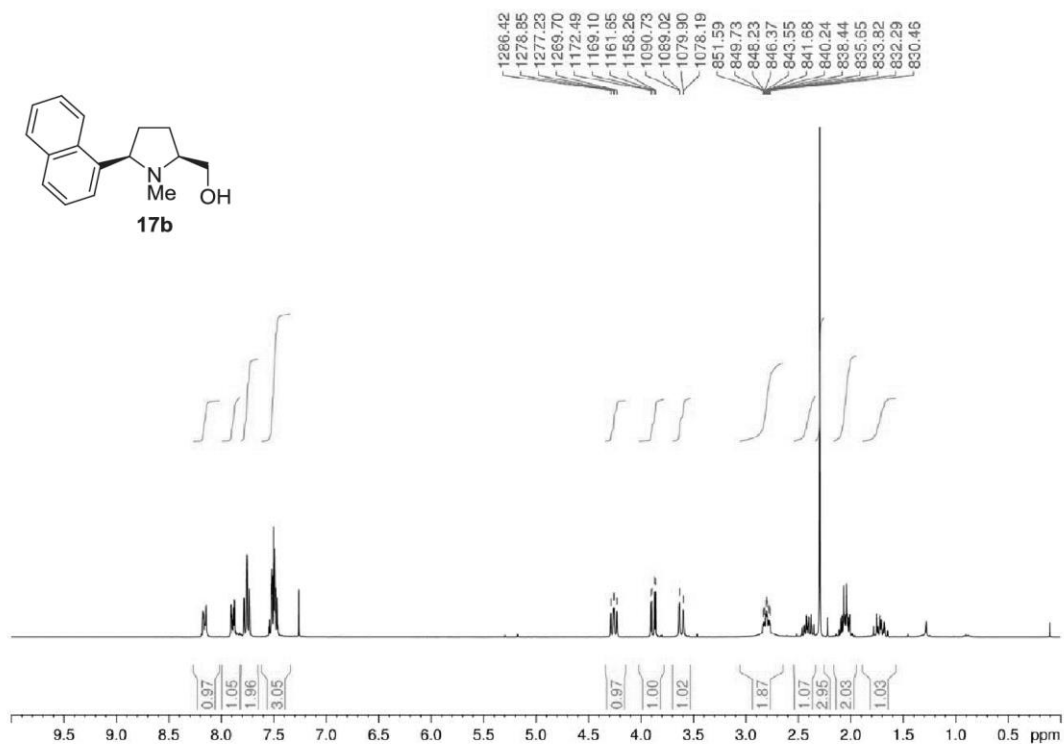


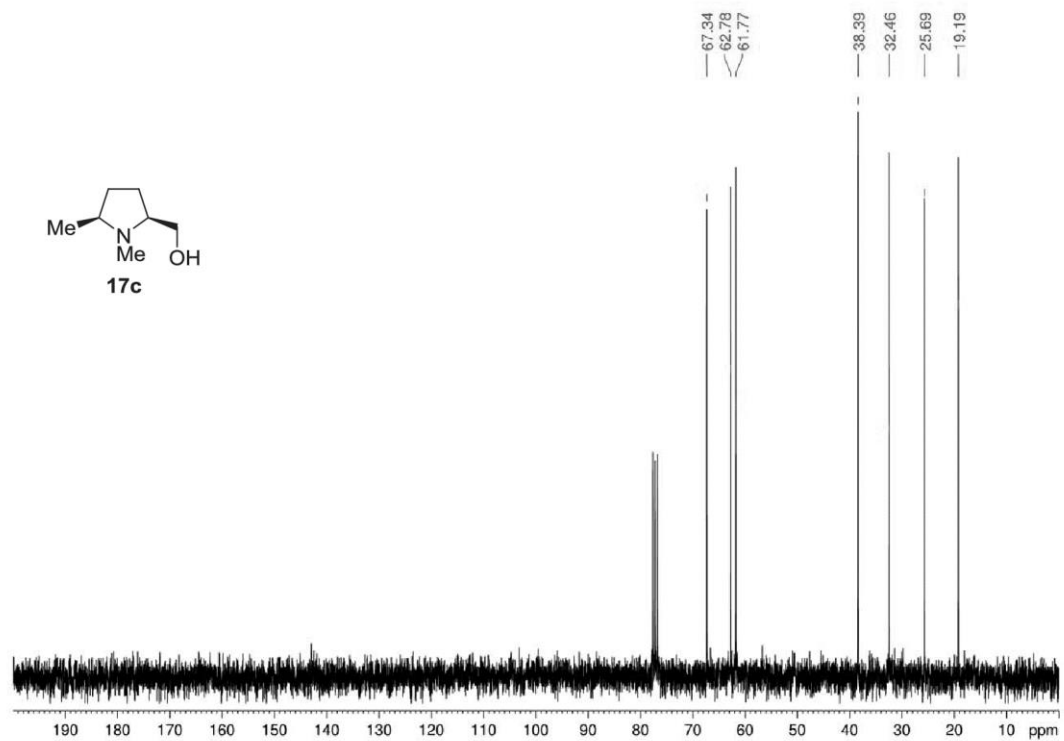
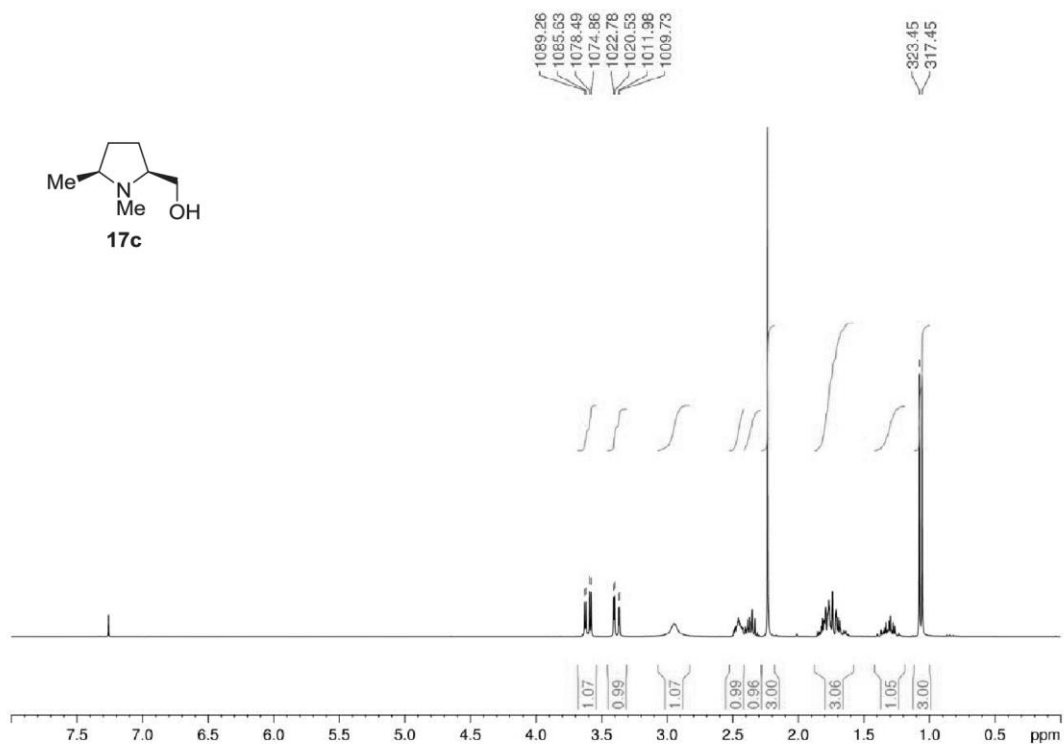


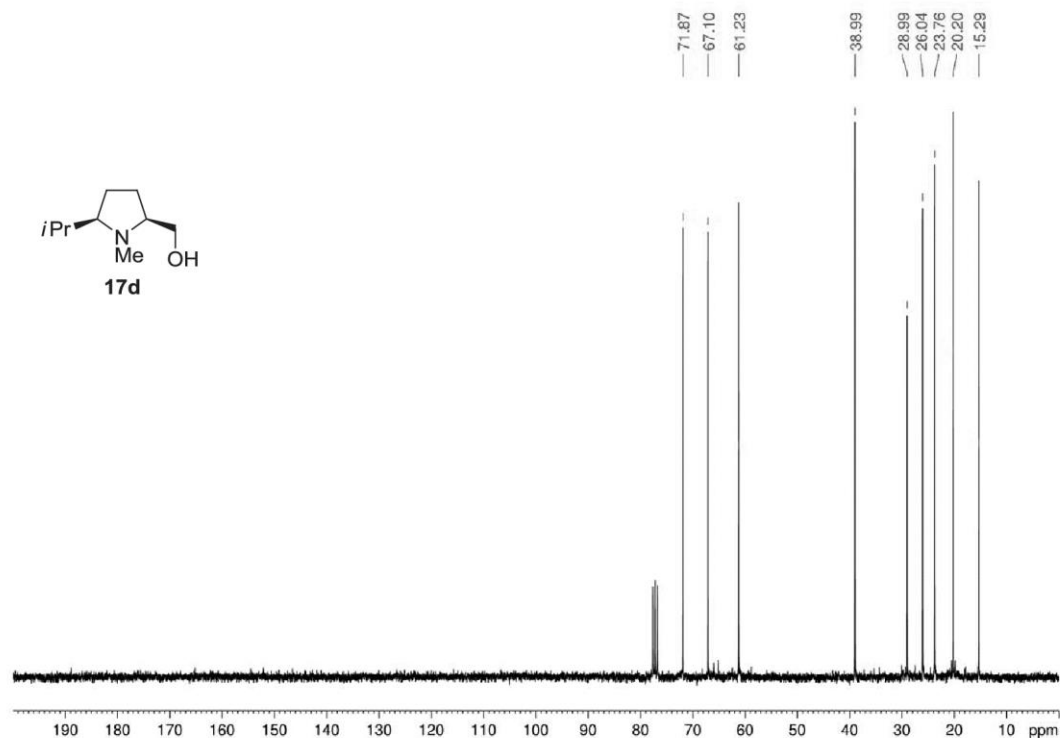
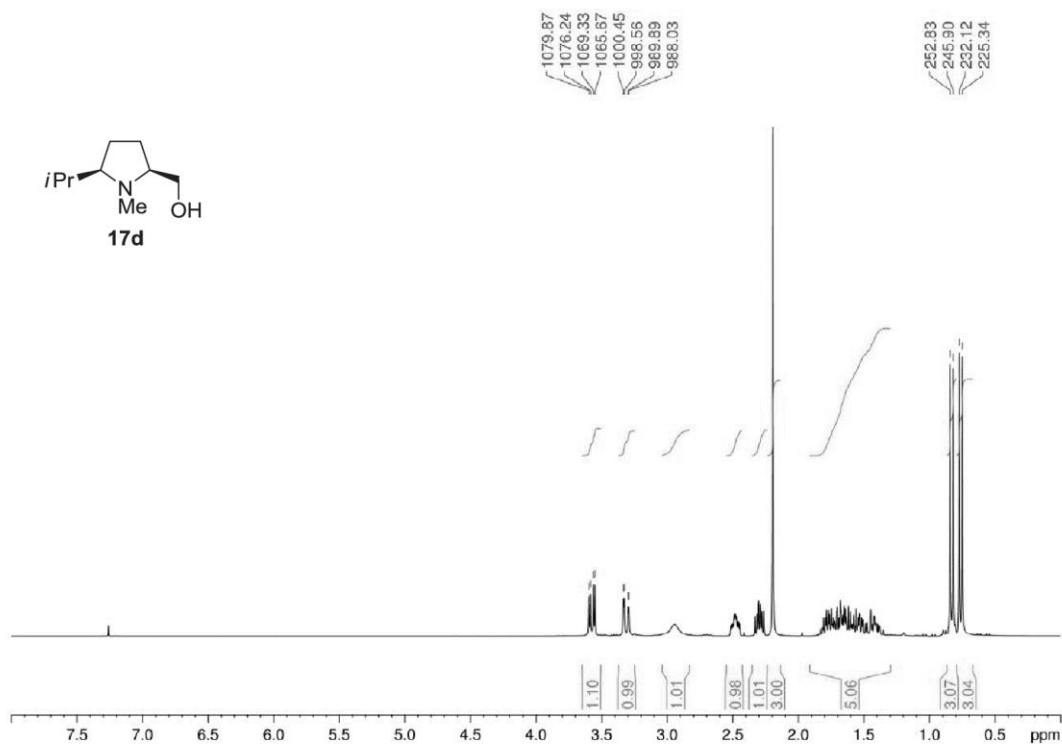


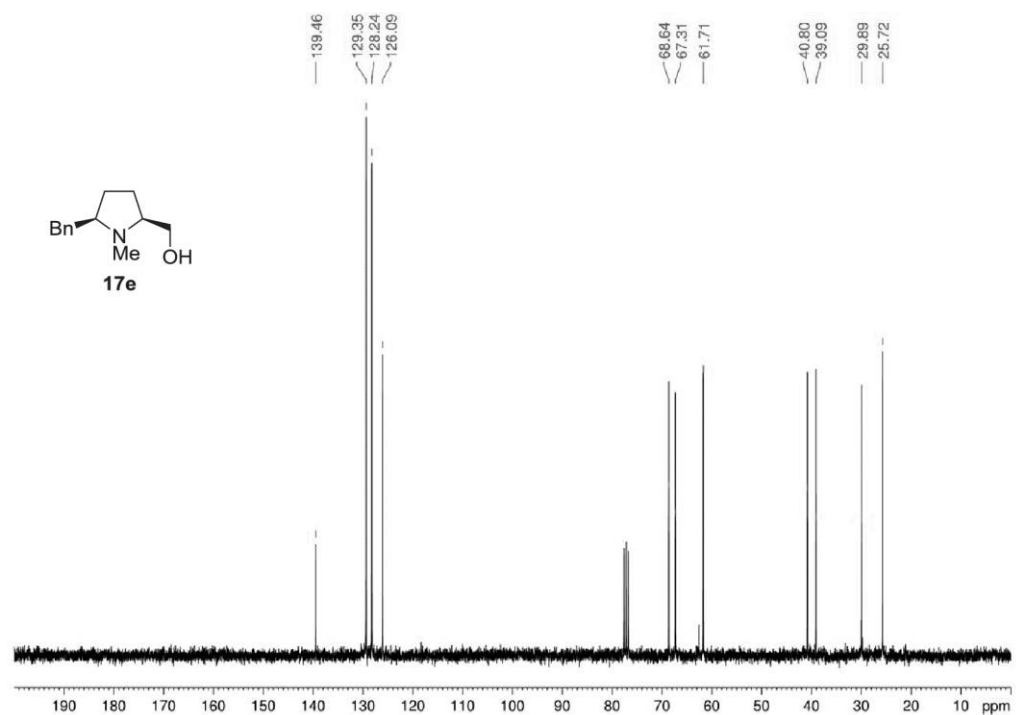
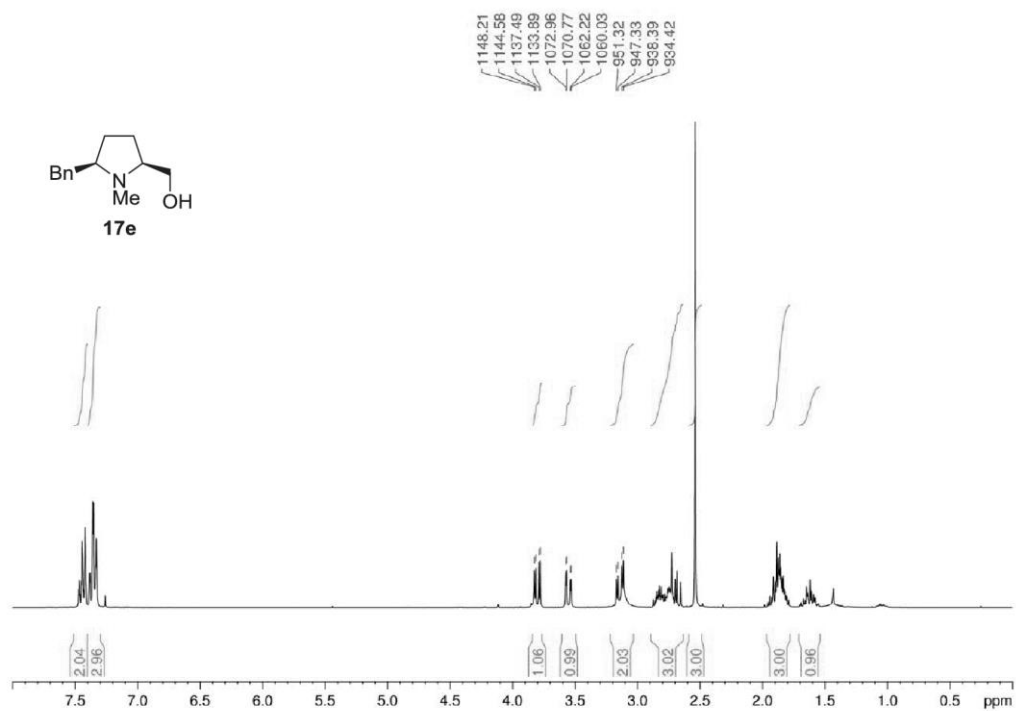


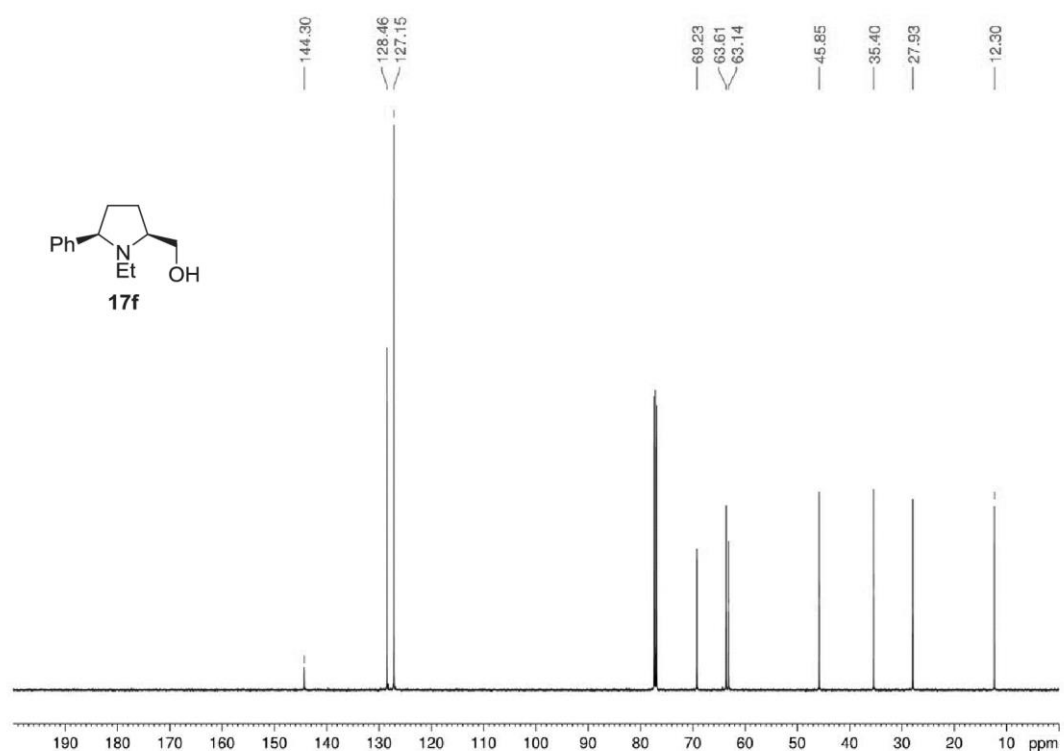
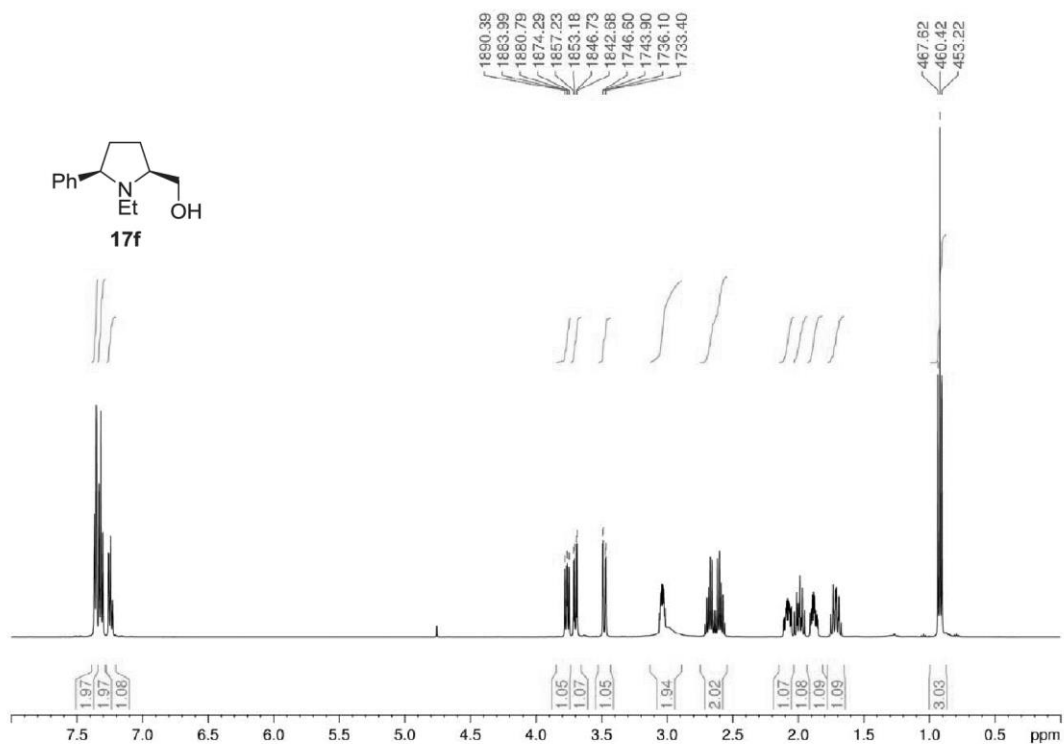


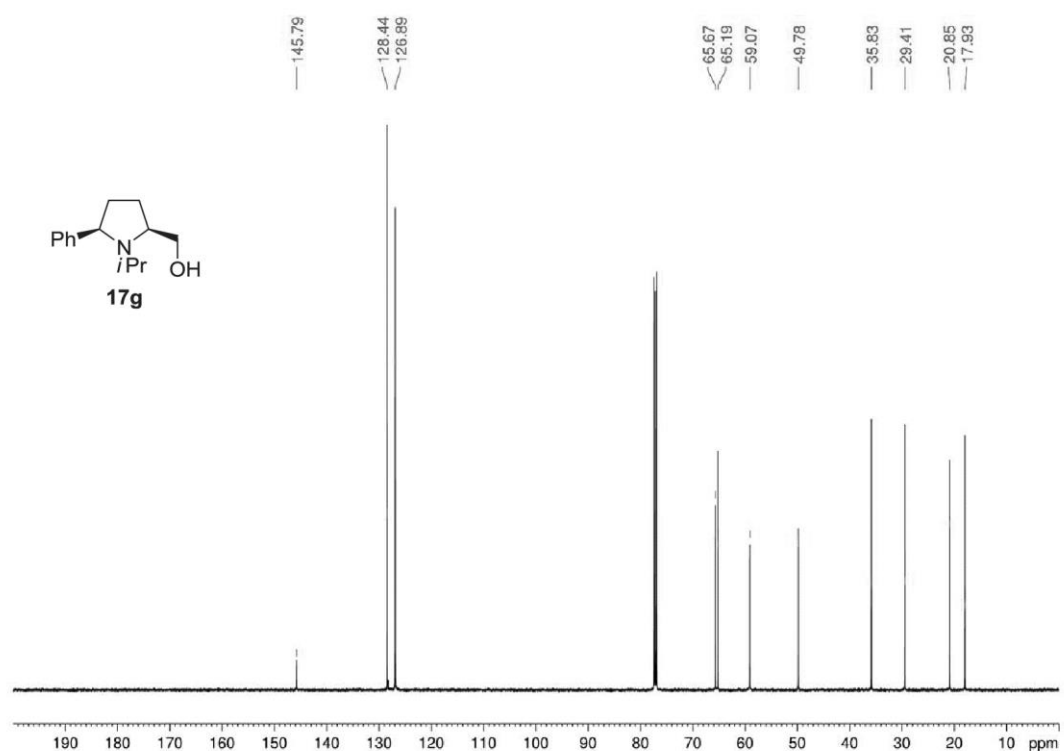
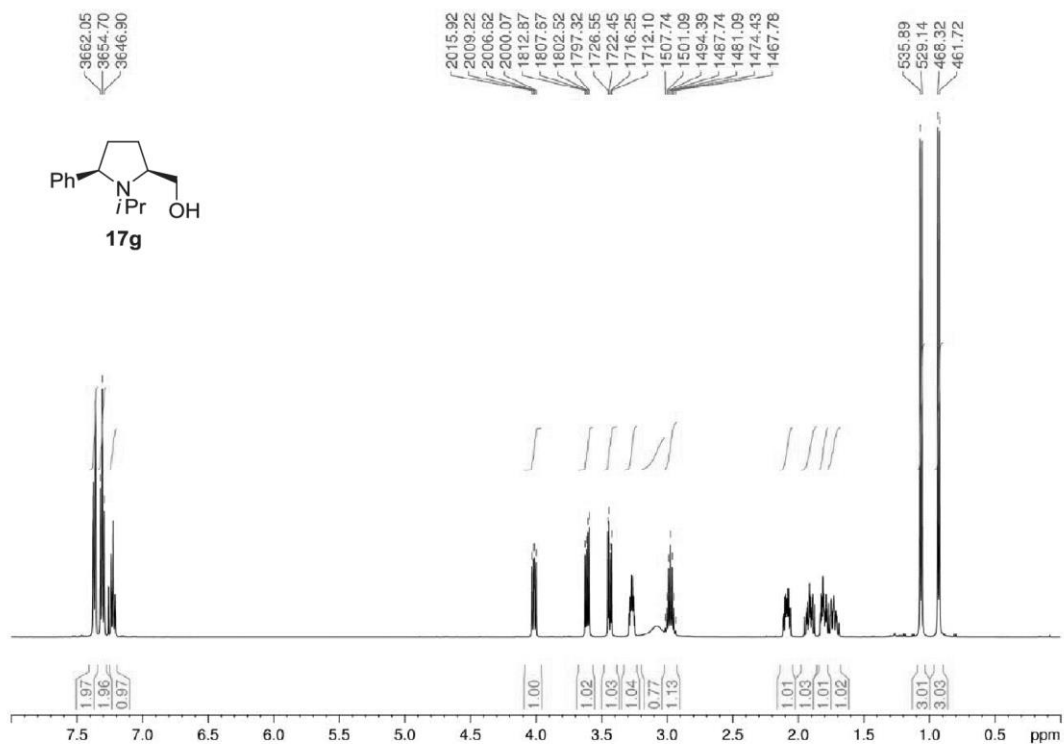


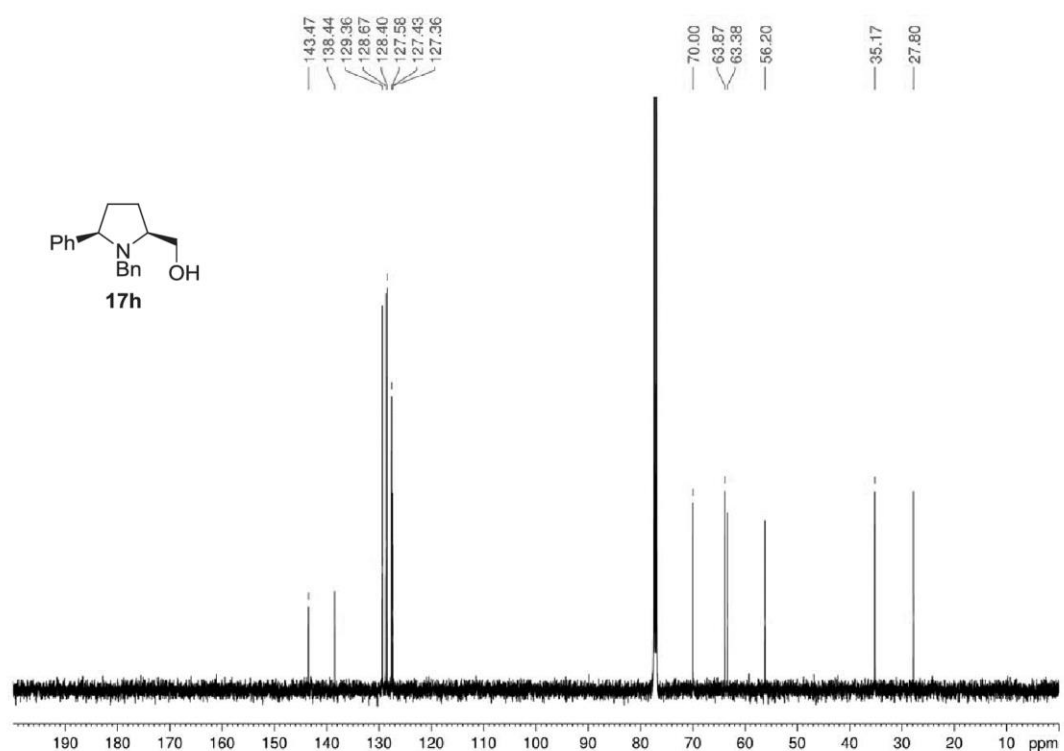
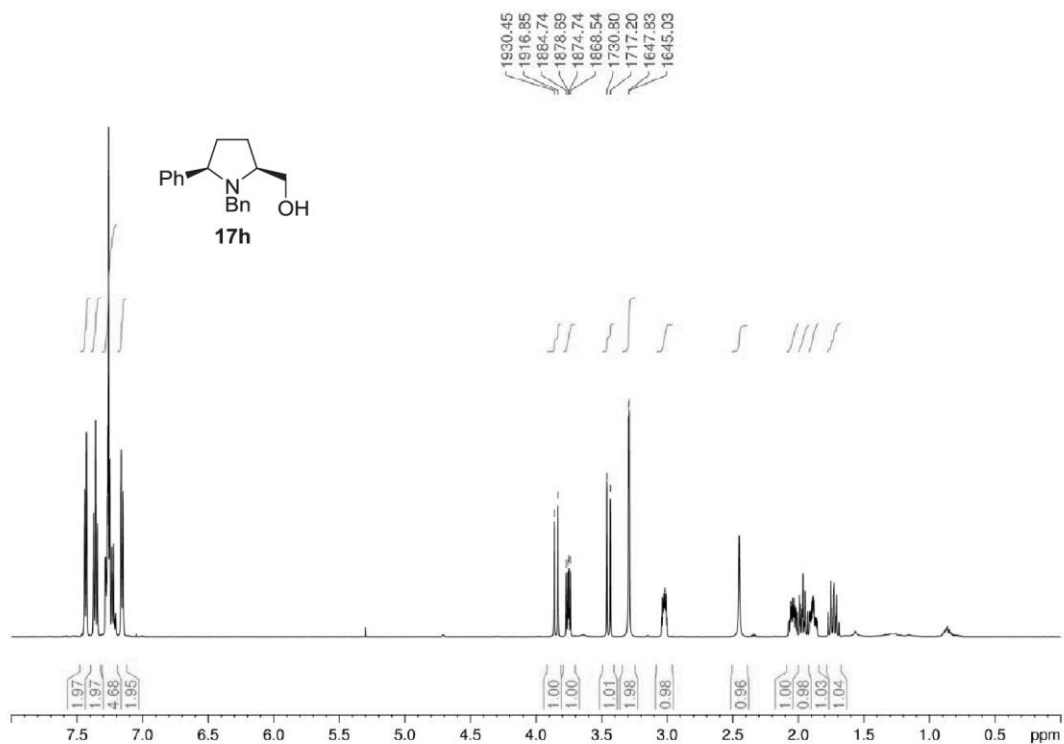


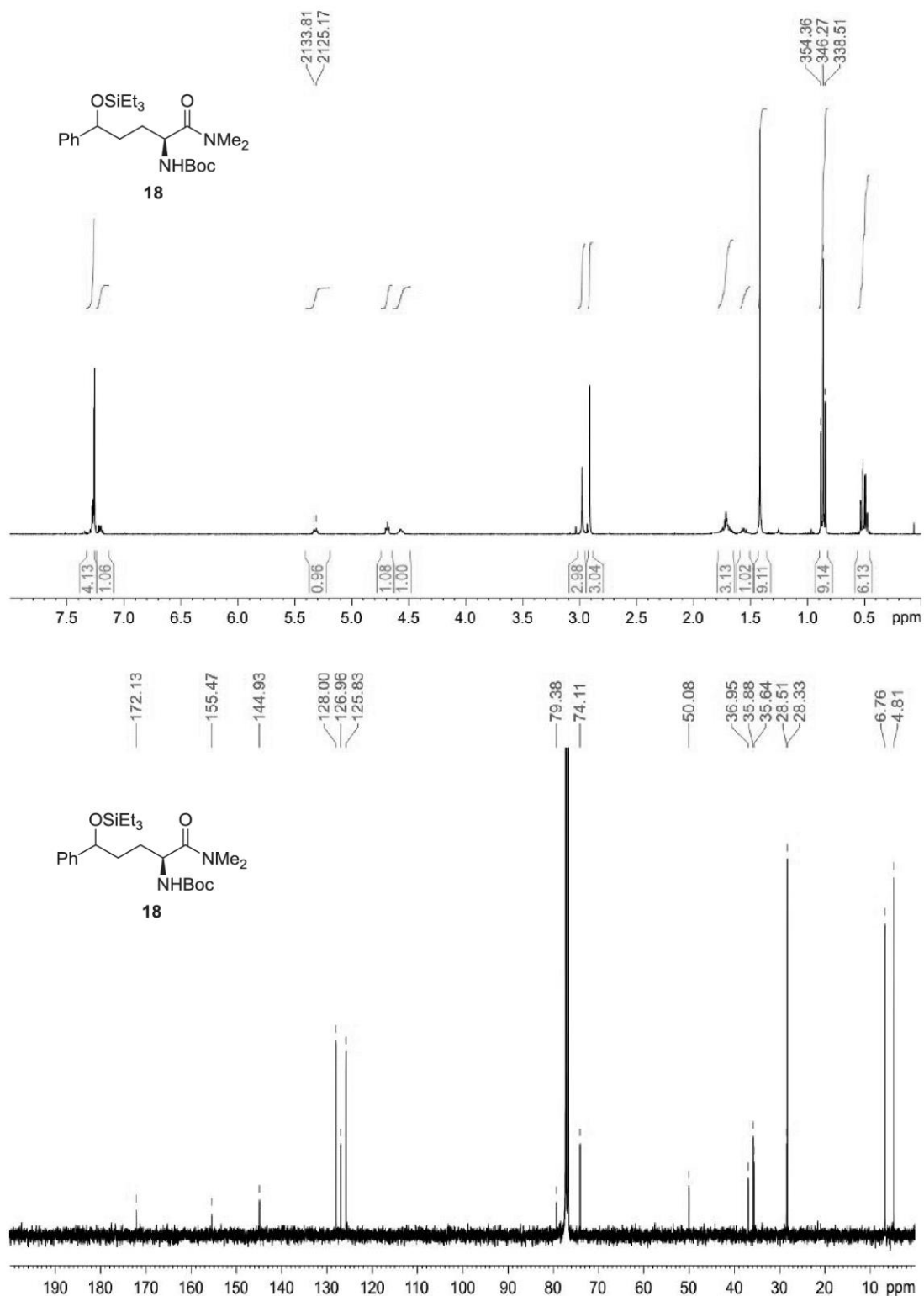


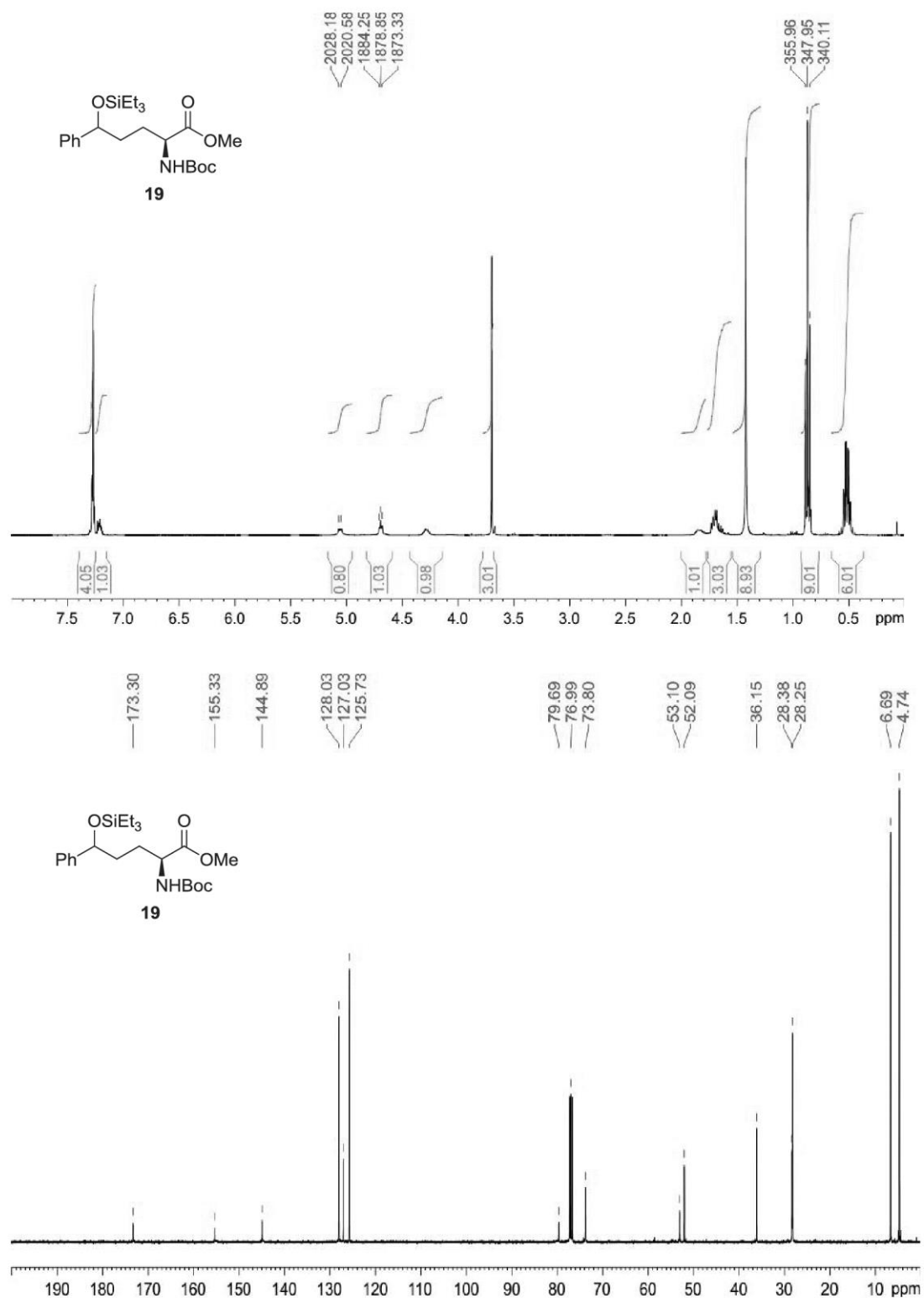


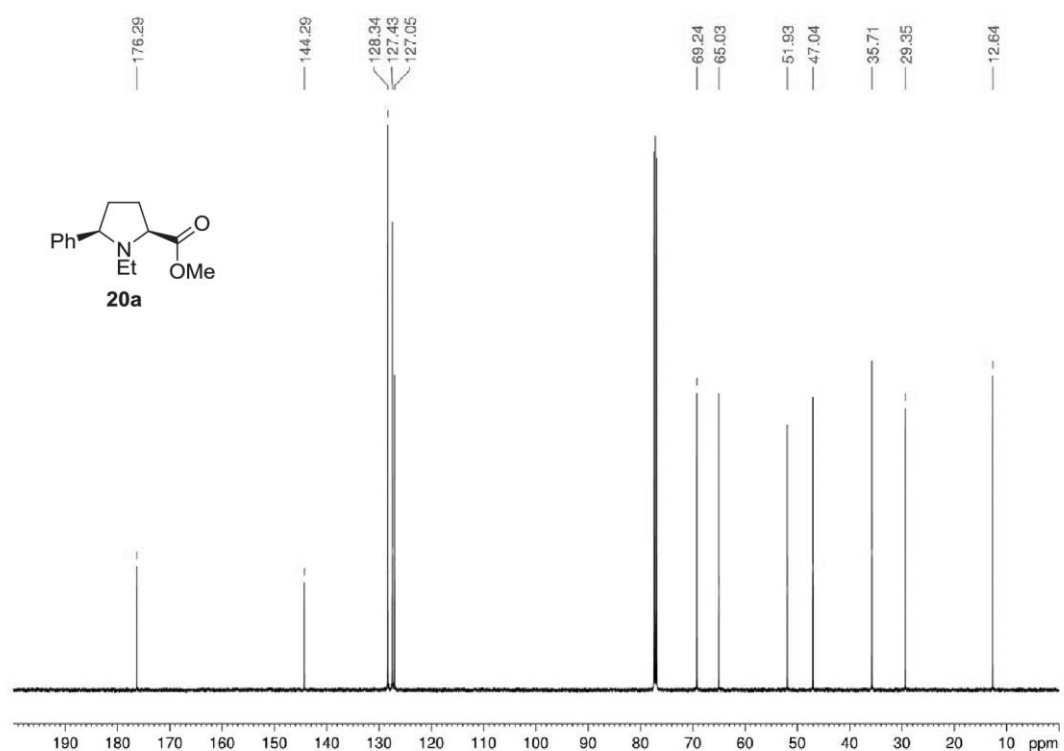
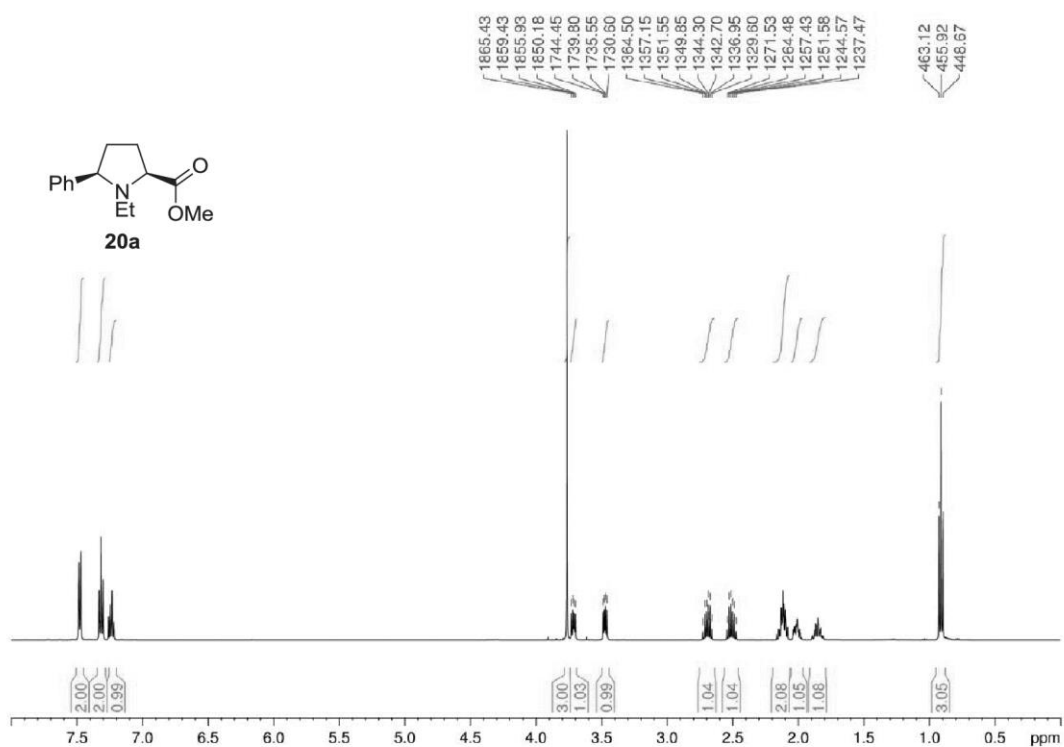


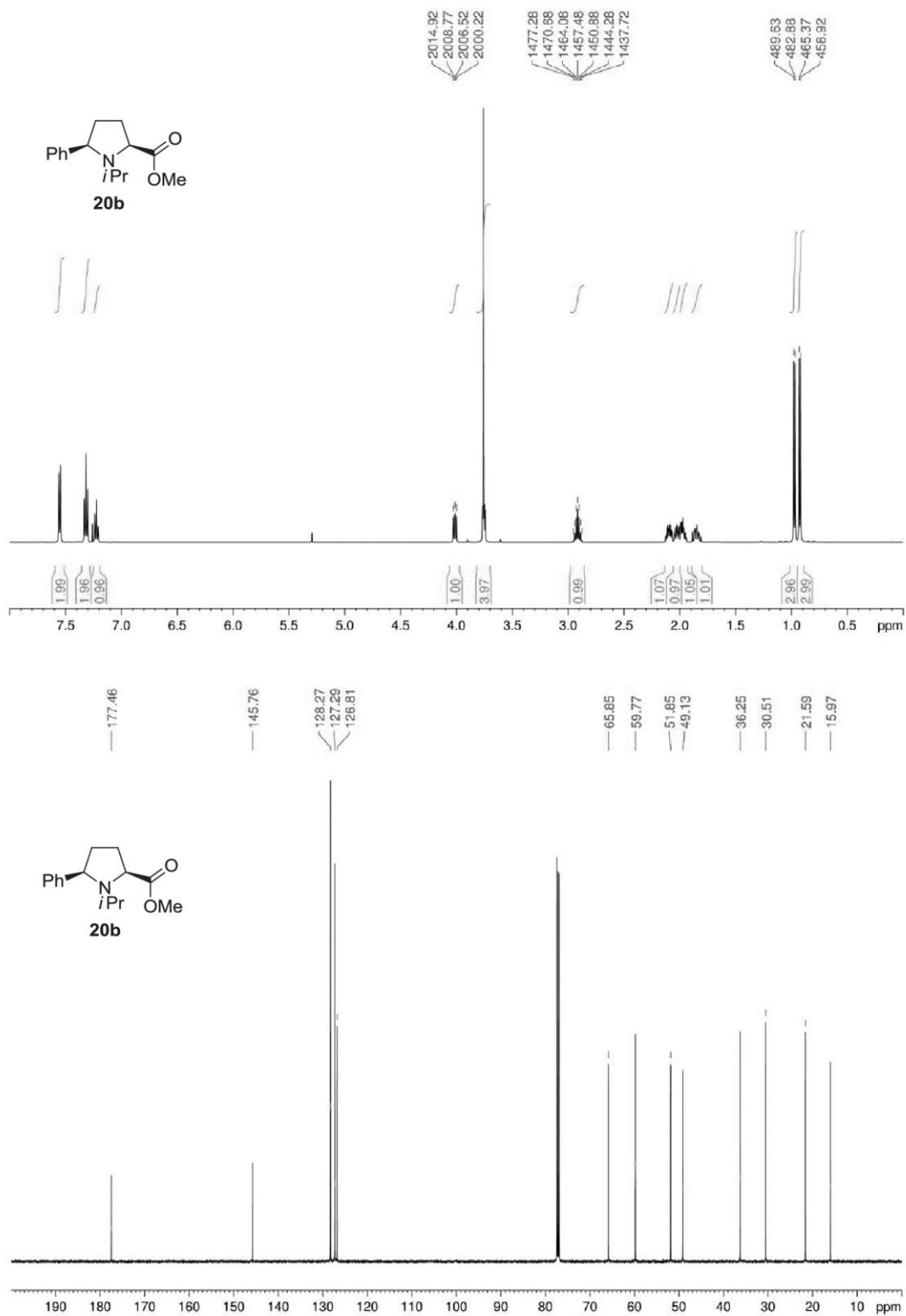


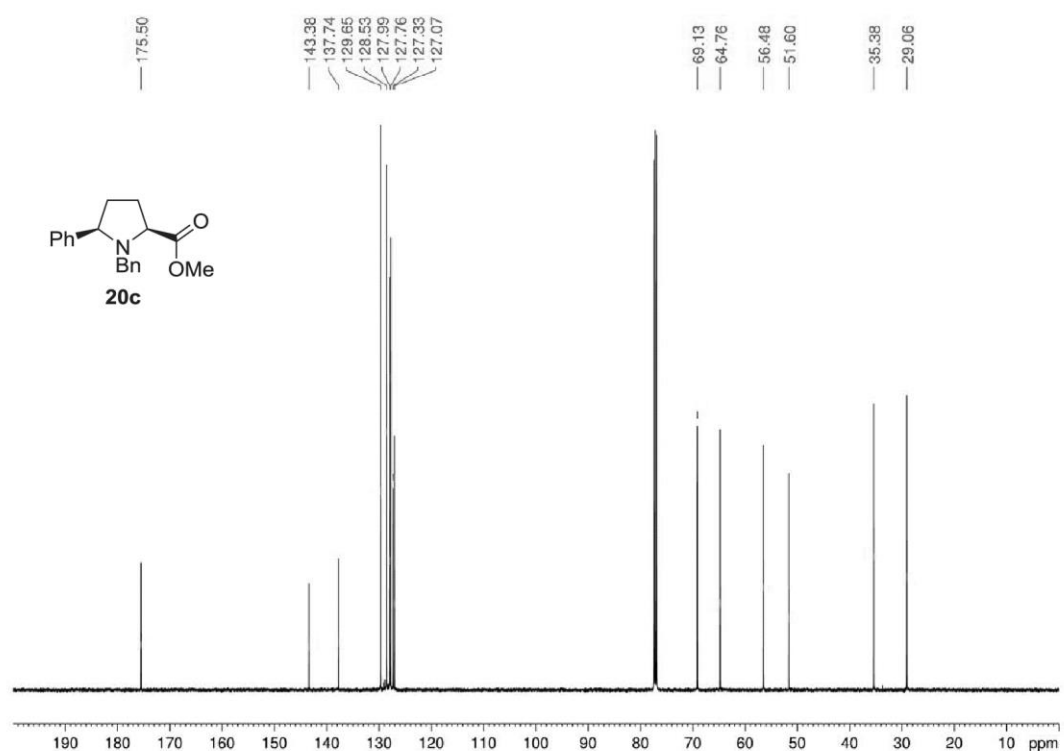
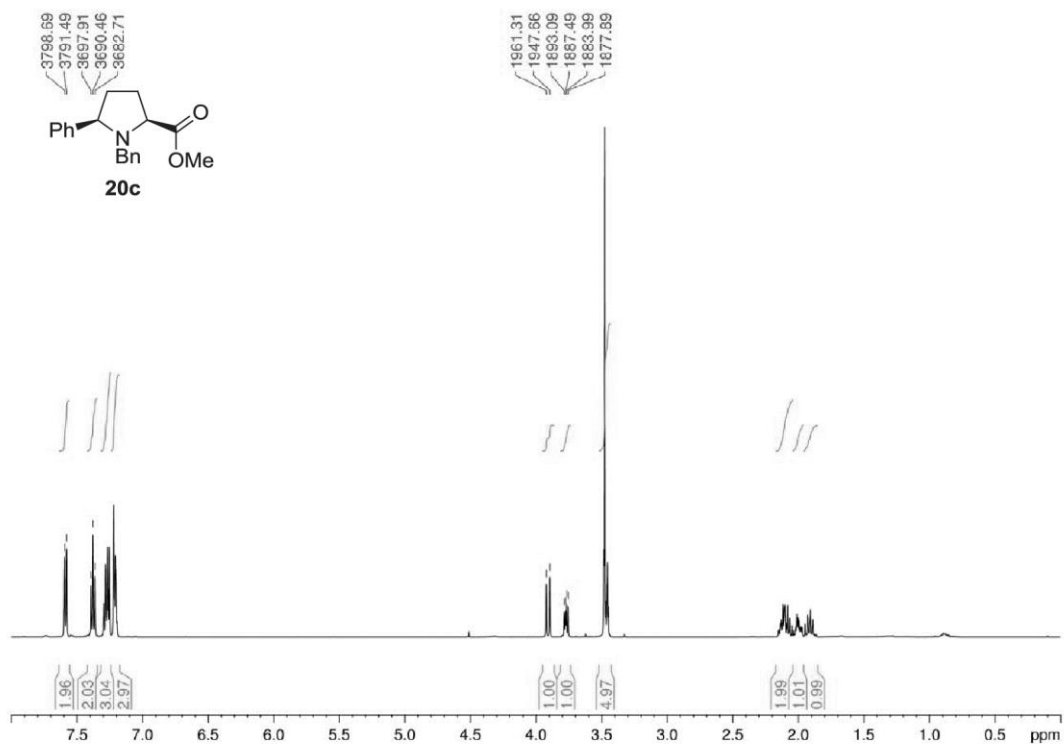


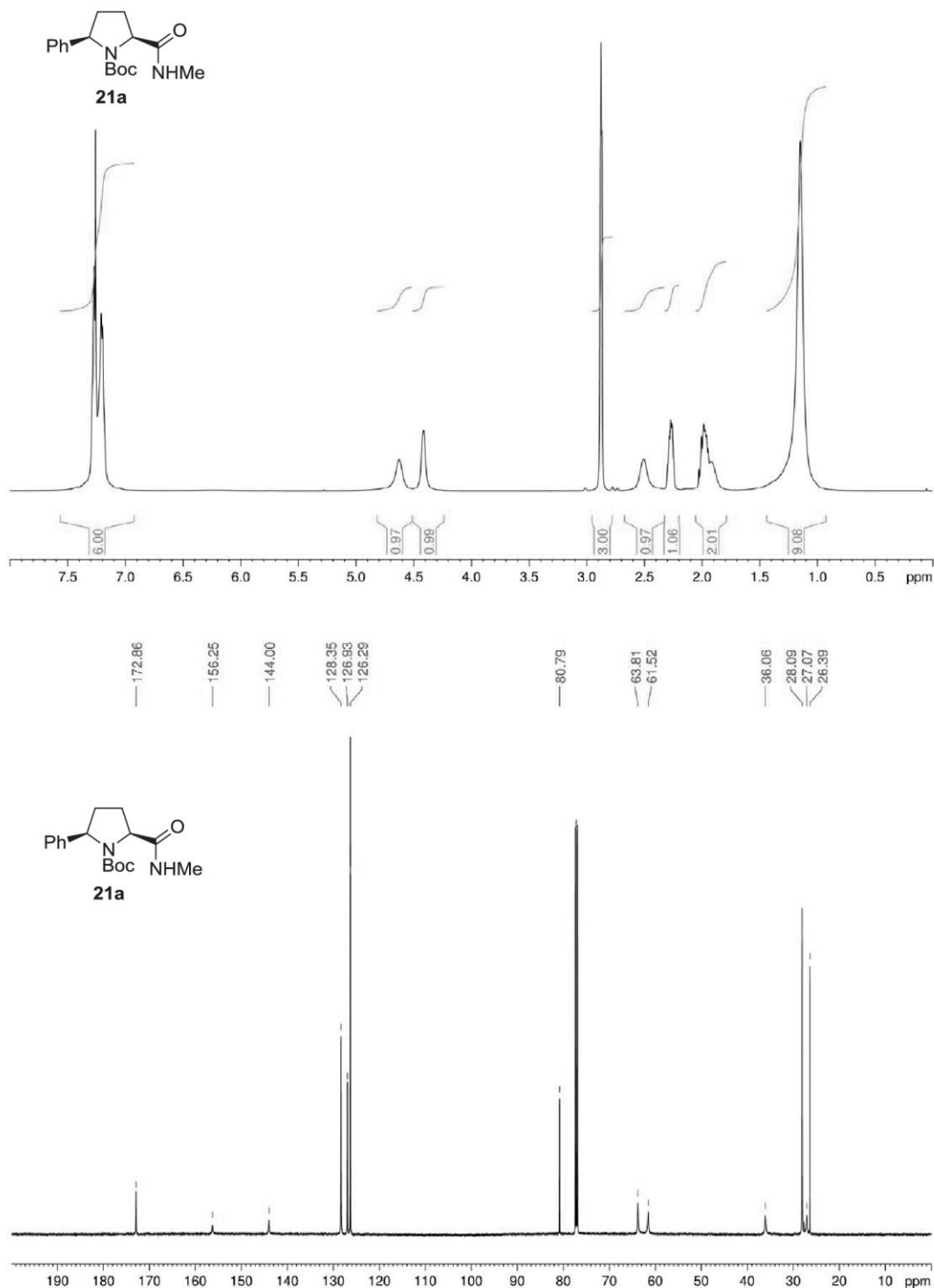


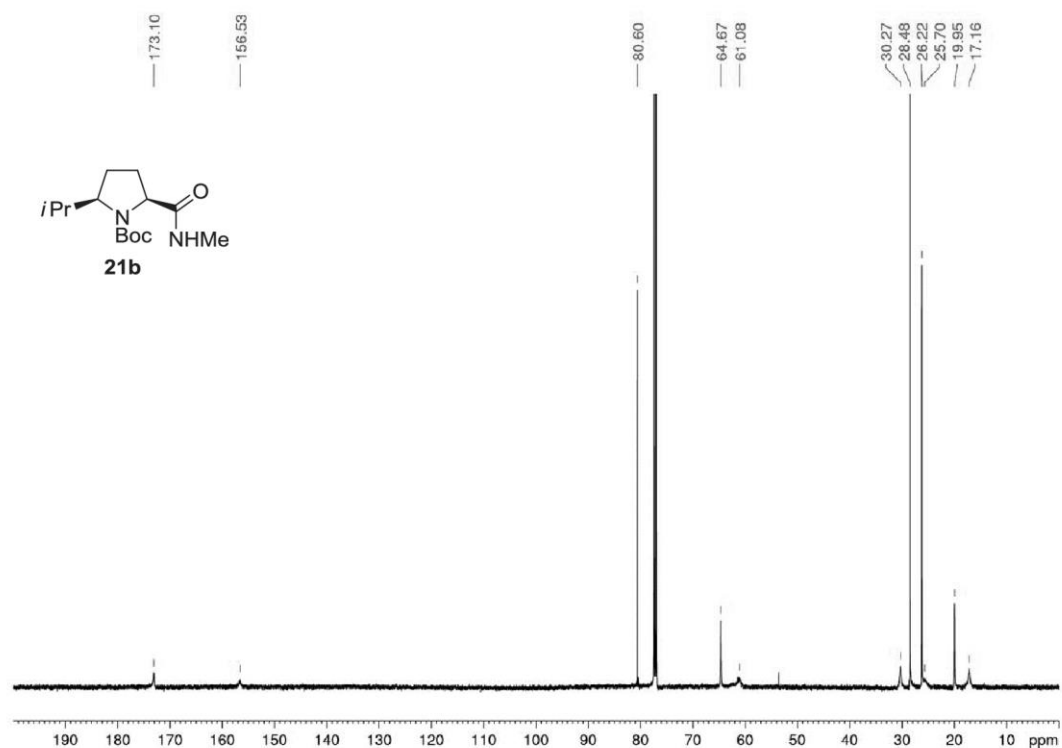
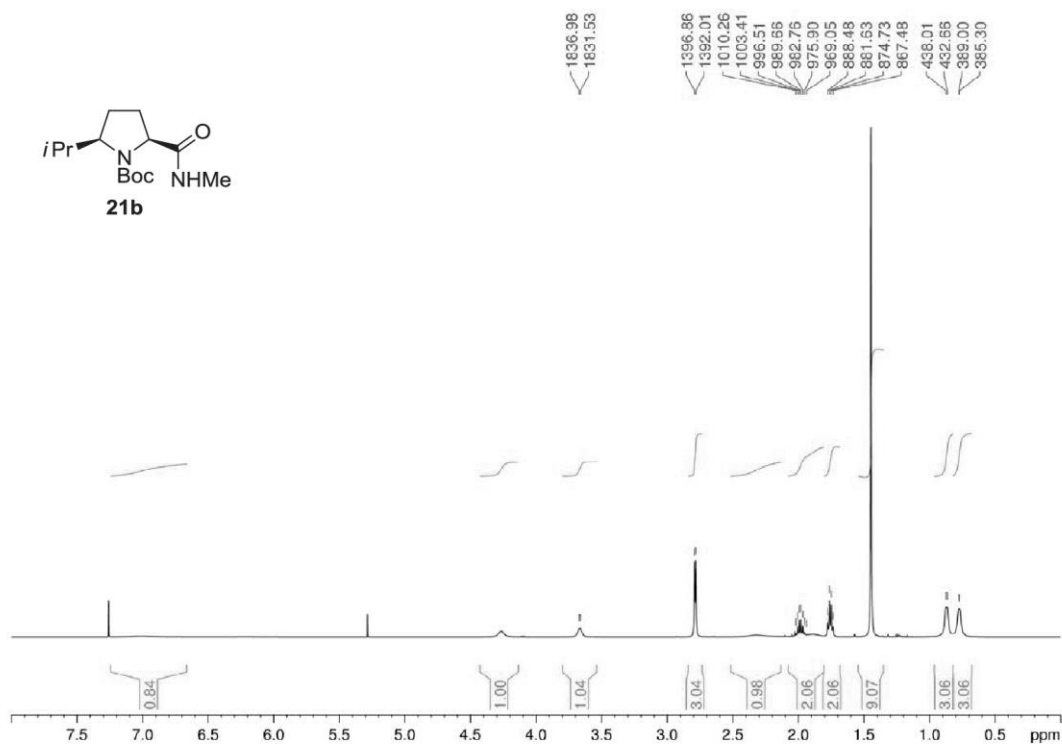


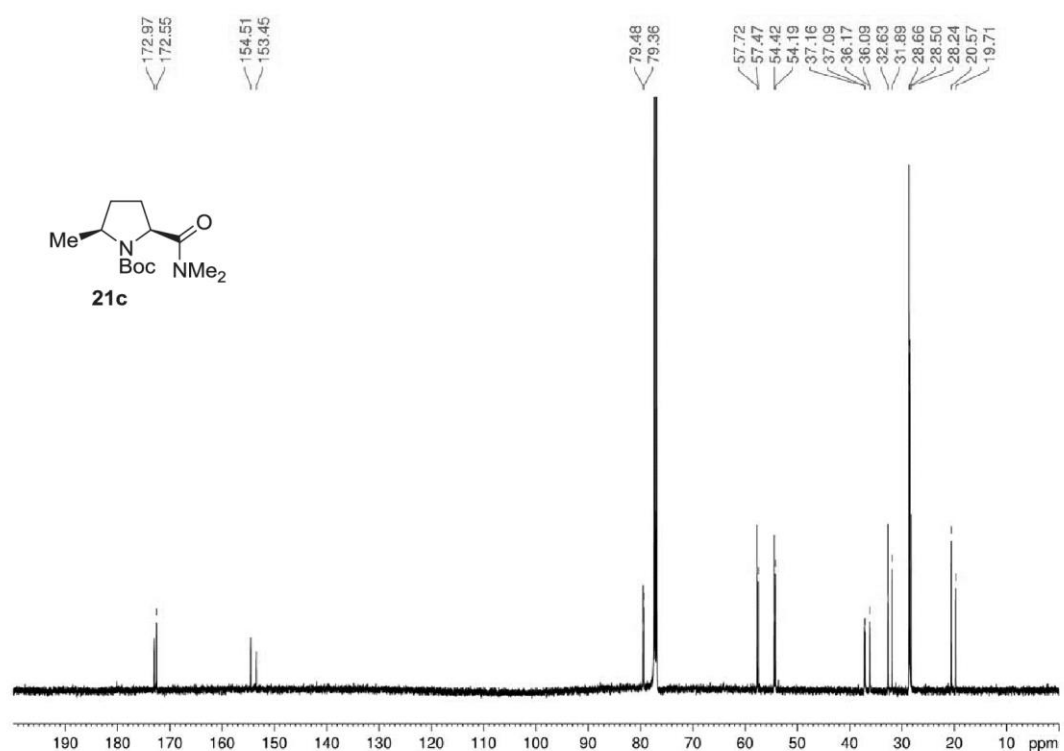
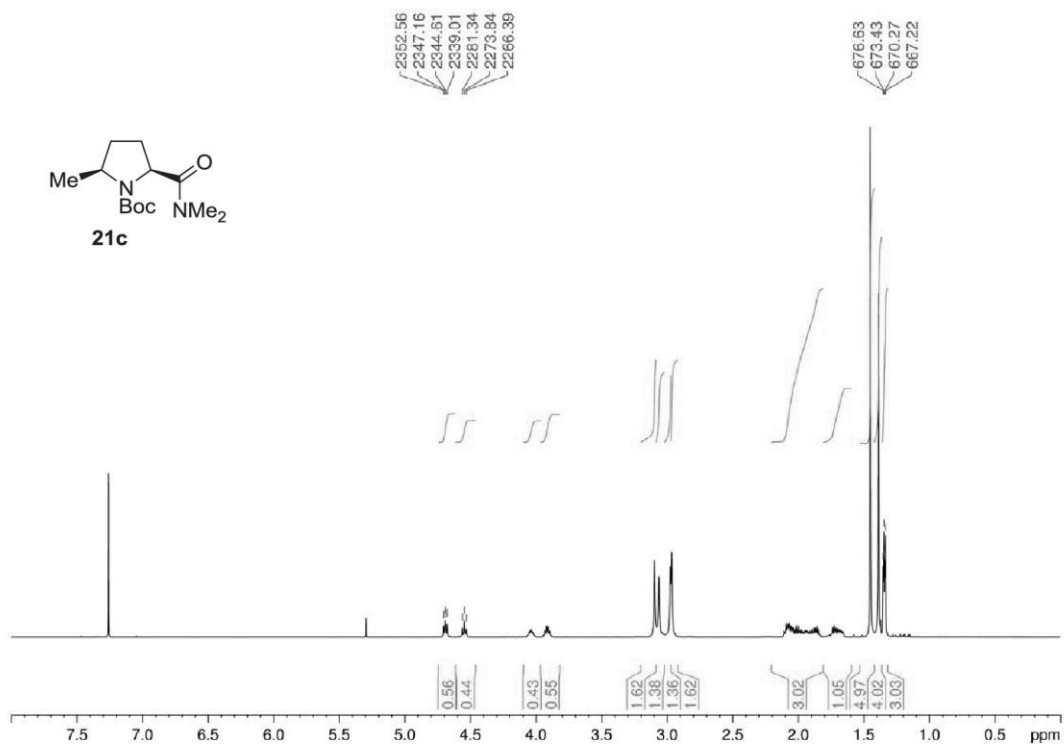


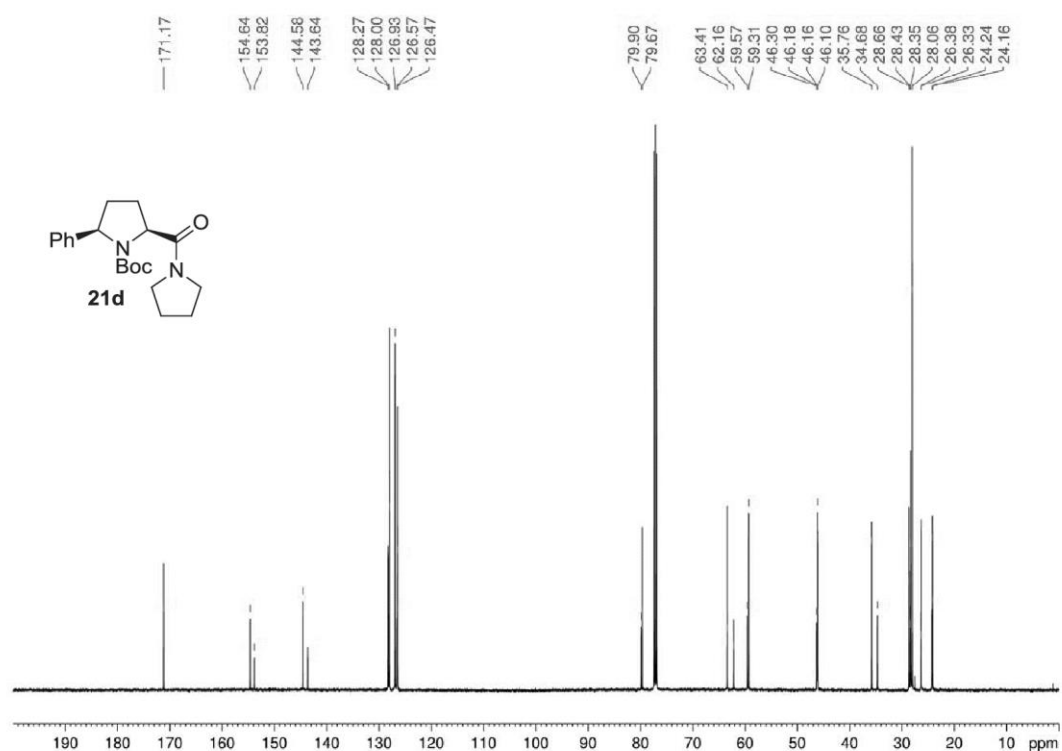
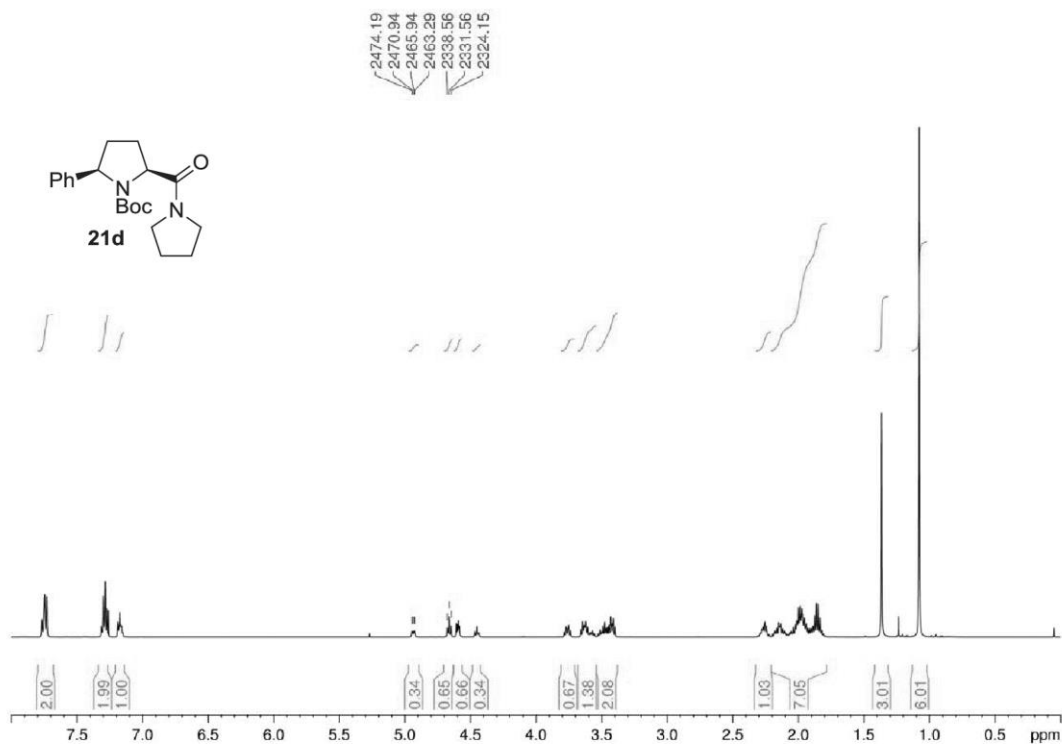


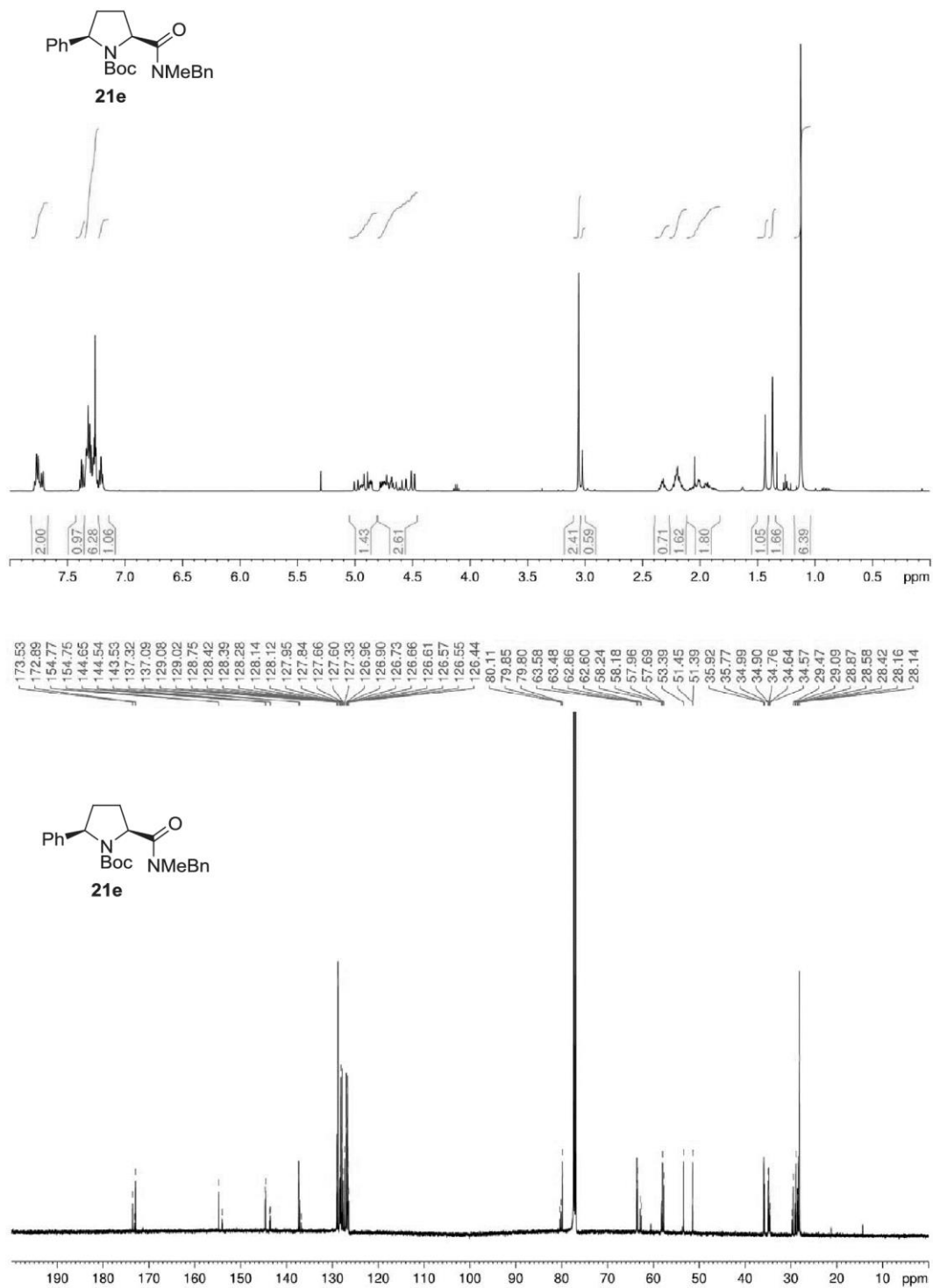


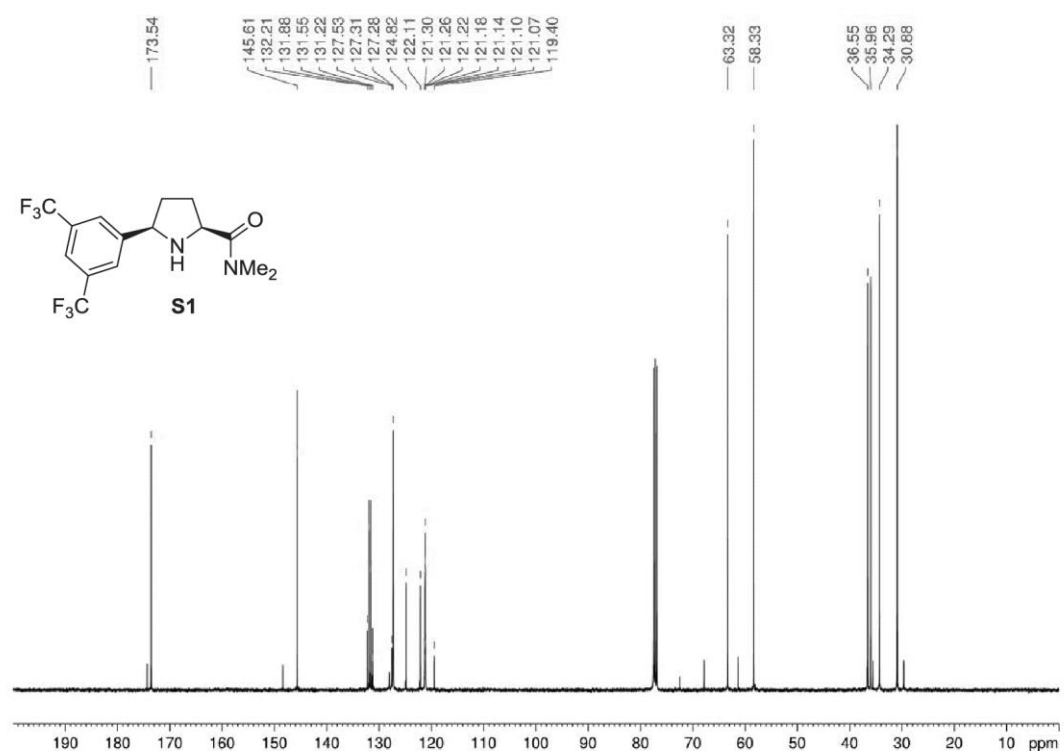
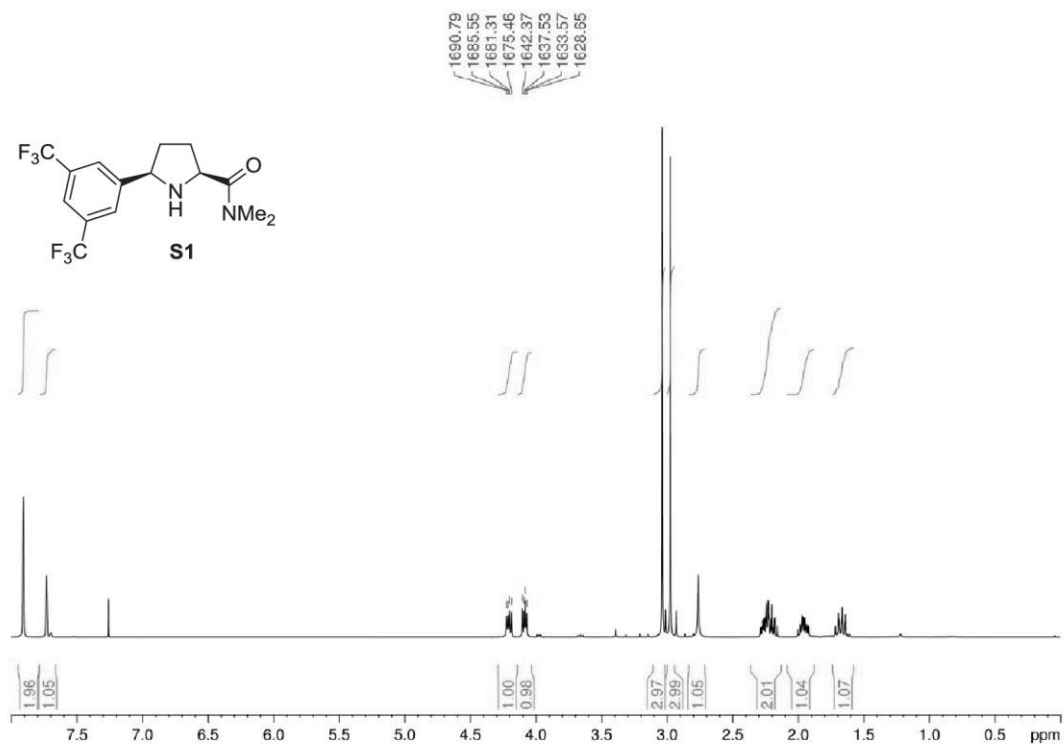


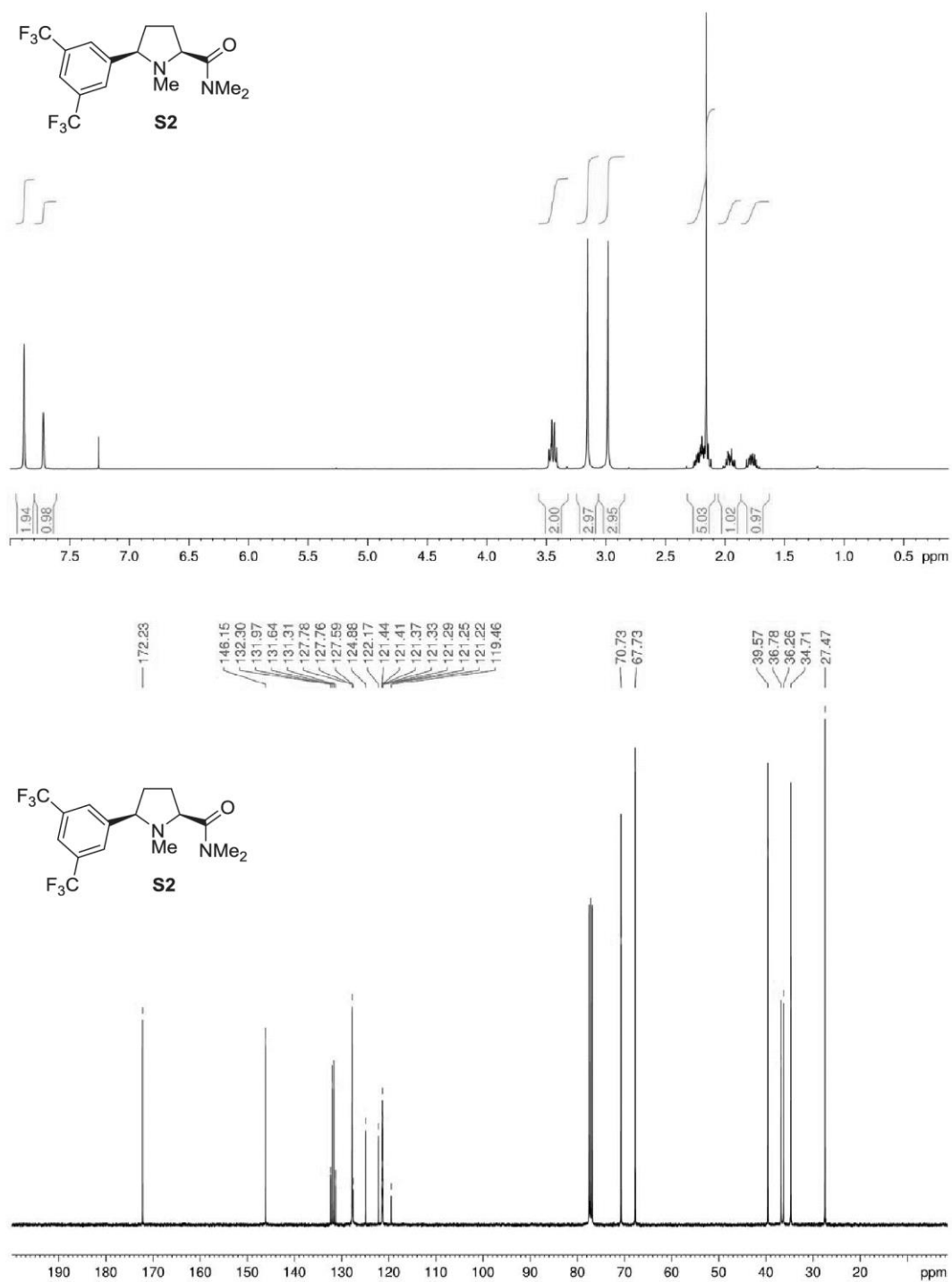


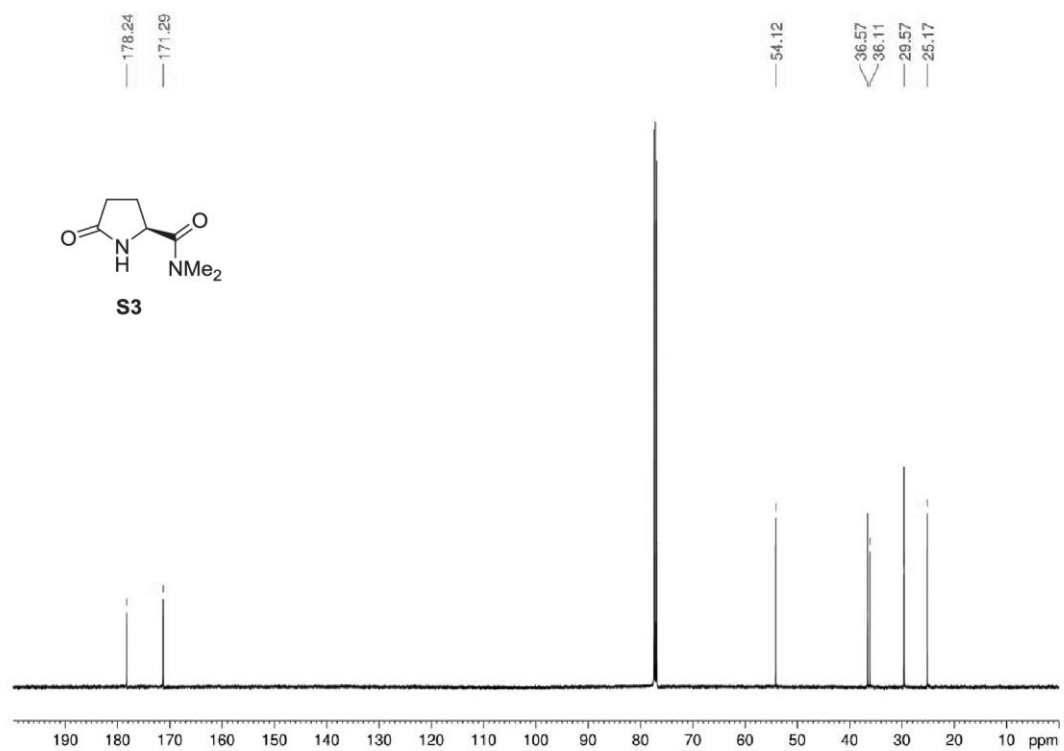
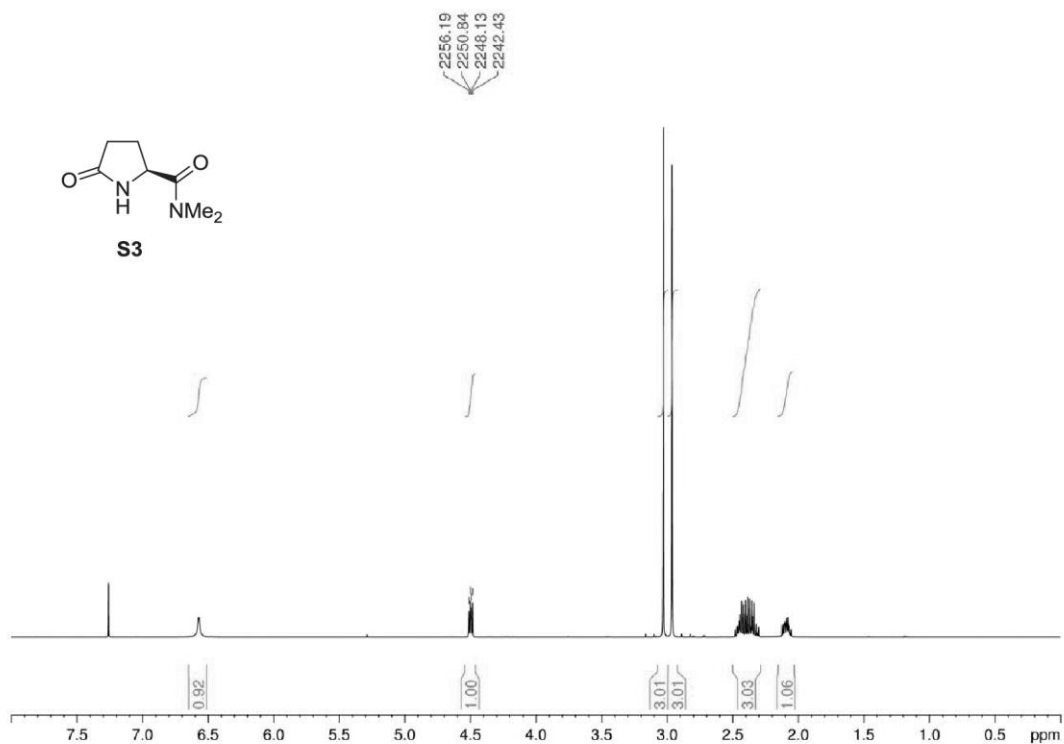












7.2 (2*S*,5*R*)-2-Methylaminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidine, a chiral diamine ligand for copper(II)-catalysed Henry reactions with superb enantiocontrol

ChemComm

COMMUNICATION



View Article Online
View Journal | View Issue

(2*S*,5*R*)-2-Methylaminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidine, a chiral diamine ligand for copper(II)-catalysed Henry reactions with superb enantiocontrol†

Cite this: *Chem. Commun.*, 2014, 50, 6623

Received 2nd April 2014,
Accepted 1st May 2014

DOI: 10.1039/c4cc02429j

www.rsc.org/chemcomm

Dagmar Scharnagel,‡ Felix Prause,‡ Johannes Kaldun,‡ Robert G. Haase and Matthias Breuning*

A *cis*-2-aminomethyl-5-phenylpyrrolidine, which is easily available from methyl Boc-L-pyroglutamate, was found to be a highly efficient chiral ligand for Cu(II)-catalysed Henry reactions. Excellent yields (>90%) and superb levels of enantiocontrol (98.5–99.6% ee) were reached with aromatic, heteroaromatic, vinylic, and aliphatic aldehydes (36 examples).

The Henry (or nitroaldol) reaction is a powerful tool for C–C bond formation, because it permits rapid access to valuable synthetic intermediates such as 1,2-amino alcohols and α -hydroxy acids.¹ Tremendous advances have been made over the last two decades in the development of enantioselective versions of this reaction.² Among the many highly efficient systems based on heterobimetal,³ transition metal,^{4–6} organo⁷ and enzyme⁸ catalysis, chirally modified copper complexes have received particular attention due to the wide structural variability of the ligands (diamines, amino alcohols, amino imines, amino pyridines, imino pyridines, Schiff bases, box-type ligands, salen-type ligands, and others),^{5,6} the ease of preparation and the, in part, high levels of stereocontrol reached. Several of these catalysts permit 99% ee in the addition of nitromethane to some of the aldehydes tested,⁵ but none is capable of providing 99% ee for the majority of substrates. Herein we present the first copper catalyst that fulfils this demand, giving, for the addition of nitromethane to a broad range of aldehydes, the corresponding β -nitro alcohols in high yield and excellent 99% ee.

In the course of our studies on bicyclic diamines⁹ we became interested in 2-aminomethylpyrrolidines of general type **1** (Fig. 1), which carry an additional *cis*-aryl group in 5-position, as compared to proline derived diamines. Chelation of a metal with **1** will lead to a rigid bicyclic system, in which the aryl substituent is forced into an *endo*-position directly on top of the active metal site.

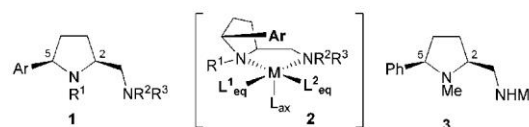


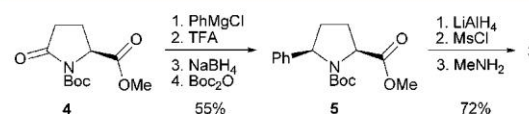
Fig. 1 *cis*-2-aminomethyl-5-arylpyrrolidines **1** and **3** and a square-pyramidal metal complex of **1**, **2**.

As illustrated by complex **2**, such a shielding might be of particular importance in asymmetric transition metal catalysts preferring Jahn–Teller distorted octahedral geometries, because it selectively blocks one apical position and thereby reduces the number of possible transition states. The equatorial coordination sites L^1_{eq} and L^2_{eq} are still differentiated by the intrinsic steric and electronic properties of the C_1 -symmetric diamine **1**, which might offer another advantage over C_2 -symmetric ligands.

Copper(II)-catalysed Henry reactions, which are supposed to proceed *via* such a pentacoordinate intermediate,¹⁰ might provide an ideal test system to probe the potential of the diamines **1**.¹¹ After investigating some derivatives, we quickly identified the simple compound **3** as the ligand of choice for these reactions.¹²

Diamine **3** is easily accessible from commercially available methyl Boc-L-pyroglutamate (**4**, Scheme 1). Treatment of **4** with phenylmagnesium chloride and re-cyclisation of the resulting, ring-opened ketone delivered the diastereomerically pure pyrrolidine **5** after crystallization.¹³ Exhaustive reduction followed by OH/NHMe exchange afforded the target molecule **3** in overall seven simple steps and 40% yield.

The enantioselective Henry reactions between the aromatic aldehydes **6a–u** and nitromethane (11 equivalents) were performed on a 1 mmol scale in THF at -25°C (Table 1, entries 1–21).



Scheme 1 Synthesis of diamine **3** from pyrrolidone **4**.

Organic Chemistry Laboratory, University of Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95447 Bayreuth, Germany. E-mail: matthias.breuning@uni-bayreuth.de

† Electronic supplementary information (ESI) available: Detailed experimental procedures, HPLC- and NMR spectra. See DOI: 10.1039/c4cc02429j

‡ These authors contributed equally to this work.

The copper(II) complex [3-CuBr₂], prepared prior to use by stirring CuBr₂ with a slight excess of pyrrolidine 3 in THF, was used as the chiral catalyst and NEt₃ (1.5 mol%) as the base. Under these conditions¹² and in the presence of just 2 mol% [3-CuBr₂], the Henry products **7a–u** were formed within 18 to 67 h in excellent 92–99% yield. Outstanding 99% ee, in several cases even more than 99.5% ee, were obtained with electronically more or less neutral (**6a–g**), electron-deficient (**6h–o**) and electron-rich (**6p–u**) aromatic aldehydes, carrying substituents in *ortho*-, *meta*-, or *para*-position.

Hetarylic aldehydes **8a–f** were also treated with nitromethane under these conditions (Table 1, entries 22–27). And again, the Henry products **9a–f** were obtained in excellent yields (90–99%) and superb >99.0% ee, irrespective of the heterocycle (furyl, thiophenyl, or NBoc-pyrrolyl) and the substitution pattern.

The α,β-unsaturated aldehydes **10a** and **10b** solely afforded the 1,2-addition products **11a** and **11b**. The latter one is the only compound tested within this context that delivered less than 99.0% ee, namely 98.7%.

In all cases, the *re*-face of the aldehyde was attacked by the nitronate; the, in part, opposite absolute stereo descriptors in the products are a formal consequence of the CIP-notation.

Table 1 Aromatic, heteroaromatic and vinylic aldehyde scope^a

6, 8, 10		7, 9, 11			
		6, 7: R = Ar; 8, 9: R = hetaryl; 10, 11: R = 1-alkenyl			
Entry	Compounds	R	Time (h)	Yield ^b (%)	ee ^c (%) (config.)
1	6a , 7a	Ph	24	92	99.3 (S)
2	6b , 7b	2-Me-Ph	18	99	99.2 (S)
3	6c , 7c	3-Me-Ph	20	99	99.5 (S)
4	6d , 7d	4-Me-Ph	22	93	99.4 (S)
5	6e , 7e	4-Ph-Ph	38	99	99.6 (S)
6	6f , 7f	1-Naphthyl	65	99	99.4 (S)
7	6g , 7g	2-Naphthyl	42	99	99.0 (S)
8	6h , 7h	2-O ₂ N-Ph	20	97	99.0 (S)
9	6i , 7i	3-O ₂ N-Ph	22	95	99.4 (S)
10	6j , 7j	4-O ₂ N-Ph	21	94	99.4 (S)
11	6k , 7k	2-Cl-Ph	18	99	99.6 (S)
12	6l , 7l	3-Cl-Ph	19	96	99.5 (S)
13	6m , 7m	4-Cl-Ph	42	95	99.5 (S)
14	6n , 7n	4-F-Ph	20	99	99.6 (S)
15	6o , 7o	4-NC-Ph	21	94	99.6 (S)
16	6p , 7p	2-MeO-Ph	42	97	99.5 (S)
17	6q , 7q	3-MeO-Ph	48	99	99.3 (S)
18	6r , 7r	4-MeO-Ph	67	99	99.2 (S)
19	6s , 7s	2,4-(MeO) ₂ -Ph	48	98	99.3 (S)
20	6t , 7t	2,5-(MeO) ₂ -Ph	39	99	99.6 (S)
21	6u , 7u	3,4-(MeO) ₂ -Ph	40	93	99.1 (S)
22	8a , 9a	2-Furyl	40	91	99.6 (R)
23	8b , 9b	5-Me-2-furyl	112	96	99.5 (R) ^d
24	8c , 9c	3-Furyl	72	99	99.4 (S)
25	8d , 9d	2-Thiophenyl	86	95	99.2 (R)
26	8e , 9e	NBoc-2-pyrrolyl	21	99	99.5 (R)
27	8f , 9f	NBoc-3-indolyl	160	90	99.4 (S)
28	10a , 11a	(<i>E</i>)-PhCH=CH	120	90	99.3 (S)
29	10b , 11b	(<i>E</i>)-1-Penten-1-yl	90	97	98.7 (S) ^d

^a Performed on a 1 mmol scale in THF (600 μL) and MeNO₂ (600 μL ≈ 11 eq.). ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis on a chiral phase; absolute configurations were established by comparison with literature data. ^d Absolute configuration was assigned based on a *re*-face attack on the aldehyde.

Aliphatic aldehydes **12** provided significantly lower enantioselectivities and yields under these conditions. Nonanal (**12b**), for example, delivered the Henry product **13b** in unsatisfying 53% yield and 94.5% ee after 40 h. In order to compensate the lower reactivity, we raised the amount of catalyst to 8 mol% and the temperature to −20 °C, which afforded **13b** in good 86% yield, but low 92.1% ee. Finally, a significant increase in the level of chirality transfer was observed by changing the copper salt from CuBr₂ to CuCl₂.¹⁴ Under these modified conditions, both, linear (**12a–c**) and α-branched (**12d–g**) aliphatic aldehydes provided the Henry products **13a–g** in excellent 98.5–99.5% ee and >95% yield (Table 2).

The stereochemical outcome of the Henry reactions can be explained *via* the transition state **14** (Fig. 2). As mentioned earlier, the aryl group of the chiral ligand 3 blocks the upper apical position at the Cu(II) ion, thus leaving three open coordination sites, two equatorial ones and one apical one. Based on the known model,¹⁰ the nitronate should bind apically for maximum activation, since its negative charge is less stabilised in this position by the copper ion. Of the two higher Lewis-acidic equatorial sites, the aldehyde should coordinate to the one next to the pyrrolidine moiety for two reasons: (i) this allows the sterically more demanding counter ion X to occupy the less congested position next to the aminomethyl group^{9b} and (ii) with the weaker electron donating secondary amine opposite, the electrophilicity of the carbonyl group is increased thus facilitating a nucleophilic attack. Furthermore, the aldehyde must be oriented inwards in order to avoid severe steric repulsions with the chiral backbone. The C–C bond formation will presumably proceed *via* a six-membered,

Table 2 Aliphatic aldehyde scope^a

12 (R = alkyl)		13 (R = alkyl)			
Entry	Compounds	R	Time (h)	Yield ^b (%)	ee ^c (%) (config.)
1	12a , 13a	<i>n</i> Bu	40	95	98.5 (S)
2	12b , 13b	<i>n</i> Oct	60	97	98.6 (S)
3	12c , 13c	PhCH ₂ CH ₂	40	95	99.5 (S)
4	12d , 13d	<i>i</i> Pr	44	96	99.1 (S)
5	12e , 13e	<i>c</i> Pent	44	99	98.9 (S)
6	12f , 13f	<i>c</i> Hex	44	99	99.4 (S)
7	12g , 13g	<i>t</i> Bu	44	99	98.6 (S)

^a Performed on a 1 mmol scale in THF (600 μL) and MeNO₂ (600 μL ≈ 11 eq.). ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC analysis on a chiral phase; absolute configurations were established by comparison with literature data.

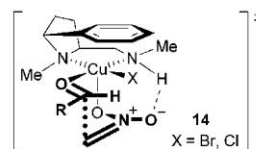


Fig. 2 Proposed transition state **14**.

chair-shaped transition state, thus obviating repulsions between the nitronate-oxygen and the pyrrolidine *N*-methyl group.¹⁵ It might be possible that this arrangement receives some further stabilisation and rigidity by an intramolecular hydrogen bridge between the nitronate oxygen and the NH-proton of the chiral ligand. Thus, the steric and electronic properties of the diamine ligand apparently create close to perfect preconditions for the experimentally observed, almost exclusive *re*-face attack of the nitronate on the aldehyde carbonyl group.

In summary, the *cis*-5-phenyl substituted 2-aminomethylpyrrolidine **3**, which is accessible in just a few steps from methyl Boc- γ -pyroglutamate (**4**), was successfully utilized as the chiral ligand in CuBr₂ and CuCl₂-catalysed Henry reactions. Excellent isolated yields (>90%) and superb enantioselectivities (98.5–99.6% ee) were obtained with a wide variety of aromatic, heteroaromatic, vinylic and aliphatic aldehydes (36 examples). Further studies are ongoing.¹⁶

Financial support of the German research foundation (DFG) is gratefully acknowledged.

Notes and references

- Reviews: (a) F. A. Luzzio, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 915; (b) *The Nitro Group in Organic Synthesis*, ed. N. Ono, Wiley-VCH, New York, 2001.
- Reviews: (a) J. Boruwa, N. Gogoi, P. P. Saikia and N. C. Barua, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 3315; (b) C. Palomo, M. Oiarbide and A. Laso, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 2561; (c) Y. Alvarez-Casao, E. Marques-Lopez and R. P. Herrera, *Symmetry*, 2011, **3**, 220; (d) G. Blay, V. Hernández-Olmos and J. R. Pedro, *Synlett*, 2011, 1195; (e) G. Chelucci, *Coord. Chem. Rev.*, 2013, **257**, 1887; (f) N. Ananthi and S. Velmathi, *Indian J. Chem., Sect. B*, 2013, **52**, 87.
- Selected examples: (a) H. Sasai, T. Suzuki, S. Arai, T. Arai and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 4418; (b) T. Nitabar, A. Nojiri, M. Kobayashi, N. Kumagai and M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 13860; (c) T. Nitabar, N. Kumagai and M. Shibasaki, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 1644; (d) D. Sureshkumar, K. Hashimoto, N. Kumagai and M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 11494.
- Selected examples (except Cu-catalysis): (a) B. M. Trost and V. S. C. Yeh, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 861; (b) C. Palomo, M. Oiarbide and A. Laso, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 3881; (c) J. Park, K. Lang, K. A. Abboud and S. Hong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 16484; (d) S. Liu and C. Wolf, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1831; (e) R. Kowalczyk, P. Kwiatkowski, J. Skarzewski and J. Jurczak, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 753; (f) K. Lang, J. Park and S. Hong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 1620.
- Cu-catalysed Henry reactions of nitromethane giving 99% ee with at least one aldehyde: (a) M. Bandini, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi and C. Ventrici, *Chem. Commun.*, 2007, 616; (b) T. Arai, M. Watanabe and A. Yanagisawa, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3595; (c) G. Zhang, E. Yashima and W.-D. Woggon, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 1255; (d) W. Jin, X. Li, Y. Huang, F. Wu and B. Wan, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 8259; (e) G. Lai, F. Guo, Y. Zheng, Y. Fang, H. Song, K. Xu, S. Wang, Z. Zha and Z. Wang, *Chem. – Eur. J.*, 2011, **17**, 1114; (f) A. T. Hermann, S. R. Martinez and A. Zakarian, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 3636; (g) B. V. Subba Reddy and J. George, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 1169; (h) Y. Zhou, J. Dong, F. Zhang and Y. Gong, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 588; (i) W. Jin, X. Li and B. Wan, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 484; (j) R. I. Kureshy, A. Das, N. H. Khan, S. H. R. Abdi and H. C. Bajaj, *ACS Catal.*, 2011, **1**, 1529; (k) Y. Wei, L. Yao, B. Zhang, W. He and S. Zhang, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 8552; (l) L. Yao, Y. Wei, P. Wang, W. He and S. Zhang, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 9119; (m) D.-D. Qin, W.-H. Lai, D. Hu, Z. Chen, A.-A. Wu, Y.-P. Ruan, Z.-H. Zhou and H.-B. Chen, *Chem. – Eur. J.*, 2012, **18**, 10515; (n) K. Xu, G. Lai, Z. Zha, S. Pan, H. Chen and Z. Wang, *Chem. – Eur. J.*, 2012, **18**, 12357; (o) A. Das, R. I. Kureshy, K. J. Prathap, M. K. Choudhary, G. V. S. Rao, N. H. Khan, S. H. R. Abdi and H. C. Bajaj, *Appl. Catal., A*, 2013, **459**, 97; (p) T. Deng and C. Cai, *J. Fluorine Chem.*, 2013, **156**, 183; (q) R. Cwiek, P. Niedziejko and Z. Kaluza, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 1222.
- Selected recent examples of enantioselective Cu-catalysed Henry reactions: (a) G. Blay, V. Hernández-Olmos and J. R. Pedro, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 3058; (b) T. Arai, Y. Taneda and Y. Endo, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 7936; (c) L. Cheng, J. Dong, J. You, G. Gao and J. Lan, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 6761; (d) A. Choungnet, G. Zhang, K. Liu, D. Häussinger, A. Kägi, T. Allmendinger and W.-D. Woggon, *Adv. Synth. Catal.*, 2011, **353**, 1797; (e) M. W. Leighty, B. Shen and J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 15233; (f) J. D. White and S. Shaw, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 6270; (g) Q. Dai, N. K. Rana and J. C.-G. Zhao, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2922; (h) D.-D. Qin, W. Yu, J.-D. Zhou, Y.-C. Zhang, Y.-P. Ruan, Z.-H. Zhou and H.-B. Chen, *Chem. – Eur. J.*, 2013, **19**, 16541.
- Selected recent examples: (a) D. Uraguchi, S. Nakamura and T. Ooi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 7562; (b) K. Kanagaraj, P. Suresh and K. Pitchumani, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 4070; (c) Q. Dai, H. Huang and J. C.-G. Zhao, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 4153; (d) A. Quintavalla, M. Lombardo, S. P. Sanap and C. Trombini, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 938; (e) S. Kitagaki, T. Ueda and C. Mukai, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 4030; (f) M. T. Corbett and J. S. Johnson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 255.
- M. Gruber-Khadjawi, T. Purkarthofer, W. Skranc and H. Griengl, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 1445.
- (a) M. Breuning, D. Hein, M. Steiner, V. H. Gessner and C. Strohmman, *Chem. – Eur. J.*, 2009, **15**, 12764; (b) M. Breuning, M. Steiner, C. Mehler, A. Paasche and D. Hein, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 1407; (c) M. Breuning and D. Hein, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 7575.
- D. A. Evans, D. Seidel, M. Rueping, H. W. Lam, J. T. Shaw and C. W. Downey, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 12692.
- Enantioselective, Cu-catalysed Henry reactions using proline-derived ligands: (a) B. V. Subba Reddy, S. Madhusudana Reddy, S. Manisha and C. Madan, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 530; (b) D. Lu, Y. Zhou, Y. Li, S. Yan and Y. Gong, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 8869; (c) B. Ni and J. He, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 462; (d) Y. Zhou, Y. Zhu, S. Yan and Y. Gong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 10265; (e) H. Yuan, J. Hu and Y. Gong, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, **24**, 699; (f) H. A. Sema, G. Bez and S. Karmakar, *Appl. Organomet. Chem.*, 2014, **28**, 290; (g) Ref. 5e, h and n.
- Details about the diamine screening and the optimization of the reactions conditions as well as further mechanistic investigations will be reported elsewhere.
- Synthesis of related compounds: (a) M.-C. Fournie-Zaluski, P. Coric, V. Thery, W. Gonzalez, H. Meudal, S. Turcaud, J.-B. Michel and B. P. Roques, *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 2594; (b) A. Momotake, H. Togo and M. Yokoyama, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1193; (c) A. C. Rudolph, R. Machauer and S. F. Martin, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 4895.
- A similar effect on the ee was not observed with aromatic aldehydes.
- A boat-type transition state cannot fully be excluded, but seems less likely.
- Initial studies on Henry reactions with other nitroalkanes revealed acceptable to good diastereoselectivities and excellent enantioselectivities in the major *syn*-diastereomer. The reaction of benzaldehyde (**6a**) with nitropropane, for example, afforded the corresponding β -nitro alcohol in 99% yield with a *syn/anti* ratio of 79:21 and 98% ee in the major diastereomer.

**(2*S*,5*R*)-2-Methylaminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidine,
a Chiral Diamine Ligand for Copper(II)-Catalysed Henry Reactions
with Superb Enantiocontrol**

Dagmar Scharnagel, Felix Prause, Johannes Kaldun, Robert G. Haase, and Matthias Breuning*

*Organic Chemistry Laboratory
University of Bayreuth
Universitätsstraße 30
95447 Bayreuth, Germany
E-mail: Matthias.Breuning@uni-bayreuth.de*

Table of Contents

1. General Information.....	2
2. Synthesis of the Diamine 3	2
3. Enantioselective Henry Reactions	5
4. Copies of ¹ H and ¹³ C NMR Spectra.....	10
5. Copies of HPLC Spectra	15

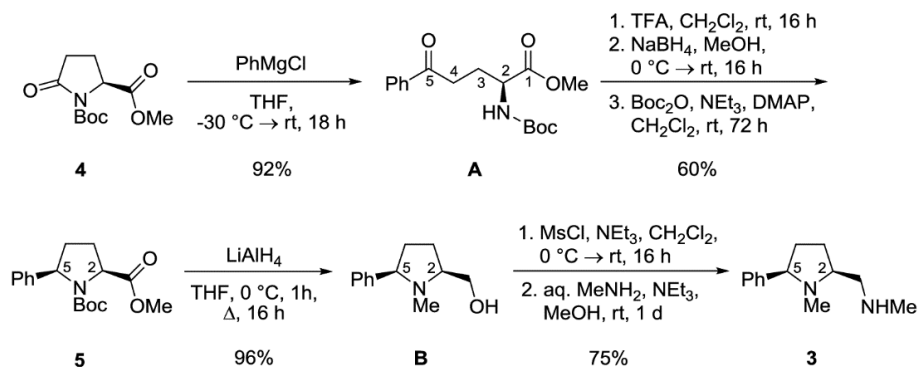
1. General Information

All reactions were carried out under an argon atmosphere with dry solvents. Anhydrous tetrahydrofuran (THF), dichloromethane (CH₂Cl₂), methanol (MeOH), and nitromethane (MeNO₂) were prepared using standard procedures.¹

Commercially available reagents (highest quality available) were used as received. All liquid aldehydes used in enantioselective Henry reactions were distilled prior to use in order to remove any accompanying acid impurities. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) on precoated silica gel (Macherey-Nagel, Alugram SIL G/UV254). Spots were visualized by UV light (254 nm) or by staining with aqueous KMnO₄, vanillin, or ceric ammonium molybdate. Silica gel (Macherey-Nagel, particle size 40–63 μm) was used for column chromatography.

Melting points (m.p.) were measured on a Stuart SMP10 digital melting point apparatus and are uncorrected. Optical rotations ($[\alpha]_D^{25}$) were recorded on a Jasco P-1020 polarimeter (10 cm cell). NMR spectra were taken on a Bruker Avance 400 or a Bruker Avance III HD 500 instrument and calibrated using the residual undeuterated solvent as an internal reference. The peak assignments in the ¹H and ¹³C NMR data were made on basis of 2D NMR methods (COSY, HSQC, HMBC). Infrared (IR) spectra were recorded on a Jasco FT-IR-410 or a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer, high resolution mass spectra (HRMS) on a Bruker Daltonics micrOTOF focus mass spectrometer using ESI (electrospray ionization) or on a Finnigan MAT 90 using EI (electron ionisation, 70 eV).

2. Synthesis of the Diamine 3



2.1. (S)-Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-oxo-5-phenylpentanoate (A)

PhMgCl (25 wt% in THF, 31.6 mL, 60.0 mmol) was added at -30 °C to a solution of 4 (12.2 g, 50.0 mmol) in abs. THF (150 mL). The reaction mixture was slowly warmed to rt and stirred for 18 h. After addition of sat. aq. NH₄Cl (2 mL), the solvent was removed and the residue was diluted with

¹ *Purification of Laboratory Chemicals*, eds. W. L. F. Armarego and D. D. Perrin, 4th ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, 2000.

CH₂Cl₂ (200 mL). Sat. aq. NH₄Cl (180 mL) was added and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 60 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaHCO₃ (180 mL) and the aqueous layer was re-extracted with CH₂Cl₂ (3 × 60 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography (silica gel, petrol ether/ EtOAc 1:0 → 2:1) delivered a mixture of the keto ester **A** and the corresponding 2,3-dihydropyrrole. This mixture was dissolved in MeOH (280 mL) and H₂O (35 mL), treated with TsOH·H₂O (210 mg), and stirred for 1 d at rt. After evaporation of the solvent, the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (250 mL), washed with sat. aq. NaHCO₃ (2 × 150 mL), and dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure afforded keto ester **A** (14.8 g, 46.0 mmol, 92%) as a white solid, $[\alpha]_D^{25} = 14.6$ ($c = 1.13$ in CHCl₃) [ref.²: $[\alpha]_D^{20} = -14.8$ ($c = 1.13$ in CHCl₃) for *ent*-**A**]. The NMR data of **A** were in full agreement with those given in ref.²

2.2. (2*S*,5*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl 5-phenylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**5**)

A solution of the keto ester **A** (12.1 g, 37.6 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (370 mL) was treated at rt with TFA (57.9 mL, 85.7 g, 752 mmol) and stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting orange oil was diluted five times with CH₂Cl₂ (300 mL) and evaporated again, in order to remove excess TFA. NaBH₄ (2.70 g, 71.4 mmol) was slowly added at 0 °C to a solution of the residue in MeOH (300 mL). After stirring for 16 h at rt, the solvent was removed. The resulting orange oil was diluted four times with MeOH (260 mL) and evaporated again. The residue was suspended in abs. CH₂Cl₂ (1000 mL) and NEt₃ (7.49 mL, 5.71 g, 56.4 mmol), Boc₂O (12.3 g, 56.4 mmol), and DMAP (50.0 mg, 409 μmol) were added at rt. After 3 d of stirring, sat. aq. NH₄Cl (1000 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 500 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Removal of the solvent and column chromatography (silica gel, petrol ether/EtOAc 1:0 → 0:1) afforded an 86:14 mixture of **5** and its 5-epimer, which was crystallized from CH₂Cl₂/Et₂O/pentane (1:4:14) to give diastereomerically pure **5** (6.90 g, 22.6 mmol, 60%) as colourless needles.

$R_f = 0.37$ (petrol ether/EtOAc 3:1); m.p. 100–101 °C; $[\alpha]_D^{21} = 25.7$ ($c = 1.00$ in MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):* $\delta = 1.14$ (s, 5.4H, C(CH₃)₃), 1.41 (s, 3.6H, C(CH₃)₃), 2.03 (m, 2H, 3-H, 4-H), 2.19 (m, 1H, 3-H), 2.31 (m, 1H, 4-H), 3.81 (s, 3H, OMe), 4.35 (m, 0.4H, 2-H), 4.49 (m, 0.6H, 2-H), 4.74 (m, 0.6H, 5-H), 4.98 (m, 0.4H, 5-H), 7.21 (m, 1H, Ph-H), 7.32 (m, 2H, Ph-H), 7.54 ppm (m, 2H, Ph-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):* $\delta = 28.1$, 28.4 (C(CH₃)₃), 28.9, 29.1 (C-3), 34.6, 35.7 (C-4), 52.1, 52.3 (OMe), 60.4, 60.9 (C-2), 62.3, 63.2 (C-5), 80.2, 80.4 (C(CH₃)₃), 126.1, 126.5, 126.8, 128.2, 128.4 (CH-Ph), 143.2, 144.2 (C_q-Ph), 153.9, 154.6 (NCO₂), 173.8 ppm (CO₂Me); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3734$ (w), 3628 (w), 2981 (w), 2951 (w), 1747 (m), 1684 (s), 1605 (w), 1398 (s), 1352 (m), 1197 (s), 1155 (s), 1121 (m), 1083 (m), 757 (m), 704 cm⁻¹ (m); HRMS (ESI, pos.): m/z calcd. for [C₁₇H₂₃NO₄ + Na]⁺: 328.1519, found: 328.1518. *Mixture of rotamers due to hindered rotation of the carbamate group.

2 J. Ackermann, M. Matthes and C. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, 1990, **73**, 122.

2.3. (2*S*,5*R*)-2-Hydroxymethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (**B**)

LiAlH₄ (2.46 g, 64.8 mmol) was added at 0 °C to a solution of **5** (3.30 g, 10.8 mmol) in abs. THF (100 mL). After 1 h, the reaction mixture was heated to reflux for 16 h. The solution was diluted with Et₂O (80 mL) and carefully treated with sat. aq. Na₂SO₄ until H₂ evolution ceased. The resulting mixture was filtered through a pad of celite® and the filter cake was thoroughly washed with CH₂Cl₂/MeOH (9:1, 700 mL). Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) delivered alcohol **B** (1.98 g, 10.4 mmol, 96%) as a colourless oil.

R_f = 0.33 (Et₂O); $[\alpha]_D^{26}$ = 79.6 (c = 0.50 in MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.69 (m, 1H, 4-H), 1.97 (m, 2H, 3-H), 2.08 (m, 1H, 4-H), 2.18 (s, 3H, NMe), 2.68 (m, 1H, 2-H), 2.80 (br s, 1H, OH), 3.42 (dd, J = 10.0, 6.5 Hz, 1H, 5-H), 3.51 (dd, J = 10.8, 1.9 Hz, 1H, CHHOH), 3.77 (dd, J = 10.8, 3.4 Hz, 1H, CHHOH), 7.25 (m, 1H, Ph-H), 7.33 ppm (m, 4H, Ph-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.4 (C-3), 34.6 (C-4), 38.5 (NMe), 61.7 (CH₂OH), 66.6 (C-2), 72.5 (C-5), 127.30, 127.33, 128.5 (CH-Ph), 143.1 ppm (C_q-Ph); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3414 (w), 2947 (w), 2871 (w), 2842 (w), 2783 (w), 1603 (w), 1451 (m), 1075 (m), 1027 (s), 755 (s), 699 cm⁻¹ (s); HRMS (ESI, pos.): m/z calcd. for [C₁₂H₁₇NO + H]⁺: 192.1383, found: 192.1384.

2.4. (2*S*,5*R*)-2-Methylaminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (**3**)

MsCl (731 μ L, 1.08 g, 9.44 mmol) and NEt₃ (1.80 mL, 1.30 g, 12.9 mmol) were added at 0 °C to a solution of the alcohol **B** (1.64 g, 8.58 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (20 mL). The reaction was allowed to warm to rt and stirred for further 16 h. Aqueous MeNH₂ (11 M in H₂O, 23.0 mL, 257 mmol), NEt₃ (521 mg, 719 μ L, 5.15 mmol), and MeOH (30 mL) were added and stirring was continued for 1 d. Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/10% aq. NH₃ in MeOH 95:5 \rightarrow 85:15) delivered diamine **3** (1.31 g, 6.41 mmol, 75%) as a yellowish oil.

R_f = 0.53 (Et₂O, deact. SiO₂); $[\alpha]_D^{29}$ = 51.2 (c = 1.00 in MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.68 (m, 1H, 4-H), 1.84 (m, 1H, 3-H), 1.96 (m, 2H, 3-H, NH), 2.05 (m, 1H, 4-H), 2.15 (s, 3H, NMe), 2.52 (s, 3H, HNMe), 2.61 (m, 1H, 2-H), 2.69 (dd, J = 11.4, 5.6 Hz, 1H, CHHN), 2.75 (dd, J = 11.4, 3.6 Hz, 1H, CHHN), 3.27 (dd, J = 9.6, 6.6 Hz, 1H, 5-H), 7.22 (m, 1H, Ph-H), 7.33 ppm (m, 4H, Ph-H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.0 (C-3), 34.4 (C-4), 37.2 (HNMe), 39.4 (NMe), 55.3 (CH₂N), 65.8 (C-2), 72.7 (C-5), 127.1, 127.5, 128.4 (CH-Ph), 144.0 ppm (C_q-Ph); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2943 (w), 2872 (w), 2838 (w), 2783 (w), 1603 (w), 1451 (w), 1133 (w), 1073 (w), 1039 (w), 755 (m), 698 cm⁻¹ (s); HRMS (ESI, pos.): m/z calcd. for [C₁₃H₂₀N₂ + H]⁺: 205.1699, found: 205.1700.

3. Enantioselective Henry Reactions

3.1. General Remarks

Preparation of the racemic β -nitro alcohols: These compounds were prepared by treatment of the aldehyde (500 μ mol) at rt with nitromethane (300 μ L) in the presence of NEt₃ (6.0 μ L, 43 μ mol) and a CuCl₂(tmda) complex, prepared from CuCl₂ (1.3 mg, 10 μ mol) and TMEDA (1.5 μ L, 10 μ mol) in MeOH (300 μ L). Purification by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc 8:1 \rightarrow 4:1) afforded the analytically pure β -nitro alcohols, the NMR spectroscopic data of which were identically with those given in literature.³

Solutions used in the enantioselective Henry reactions: In order to ensure maximum accuracy, solutions were prepared for all catalytically used reagents:

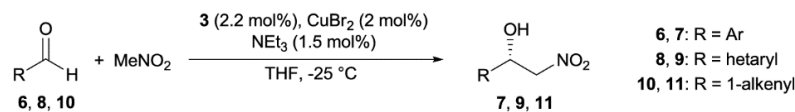
- CuBr₂ in MeOH (66.7 mM) from anhyd. CuBr₂ (44.7 mg, 200 μ mol) and abs. MeOH (3.00 mL)
- CuCl₂ in MeOH (267 mM) from anhyd. CuCl₂ (53.8 mg, 400 μ mol) and abs. MeOH (1.50 mL)
- Diamine **3** in THF (36.7 mM) from **3** (22.5 mg, 110.0 μ mol) and abs. THF (3.00 mL)
- Diamine **3** in THF (147 mM) from **3** (45.0 mg, 220.0 μ mol) and abs. THF (1.50 mL)
- NEt₃ in MeNO₂ (1.50 M) from NEt₃ (20.8 μ L, 15.2 mg, 150 μ mol) and MeNO₂ (79 μ L)

Measurement of the enantiomeric excess (ee): The ee of each β -nitro alcohol was determined by HPLC (Knauer HPLC pump type 64.00, Knauer UV/Vis variable wavelength monitor type A0293) on chiral phase (Daicel Chiralcel OD-3, Daicel Chiralpak AD-H, Daicel Chiralcel OJ-H). The accuracy of integration was $\pm 0.1\%$. Some of the enantioselective Henry reactions were done up to five times, for example with benzaldehyde (**6a**), 2-nitrobenzaldehyde (**6h**), 2-methoxybenzaldehyde (**6p**), valeraldehyde (**12a**), and 3-phenylpropanal (**12c**). In all cases, virtually the same excellent enantiomeric excesses were measured ($\Delta ee = \pm 0.2\%$).

Determination of the absolute configuration of the major enantiomer: For all known β -nitro alcohols, the absolute configuration of the major enantiomer was assigned by comparison of the order of the measured retention times on HPLC with the literature-known ones, measured under identical conditions (same chiral phase and solvent system).³ The absolute configuration of the major enantiomer of the new products **9b** and **11b** was tentatively assigned under the assumption that the sense of asymmetric induction was the same as for all other derivatives (*re*-attack on the carbonyl group).

3 (a) M. Breuning, D. Hein, M. Steiner, V. H. Gessner and C. Strohmann, *Chem.-Eur. J.*, 2009, **15**, 12764; (b) W. Jin, X. Li and B. Wan, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 484; (c) Y. Q. Ji, G. Qi and Z. M. A. Judeh, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 4892; (d) Y. Zhou, J. Dong, F. Zhang and Y. Gong, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 588; (e) L. Yao, Y. Wei, P. Wang, W. He and S. Zhang, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 9119; (f) R. Kowalczyk, P. Kwiatkowski, J. Skarzewski and J. Jurczak, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 753; (g) L. Zhang, H. Wu, Z. Yang, X. Xu, H. Zhao, Y. Huang and Y. Wang, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 10644; (h) B. V. S. Reddy and J. George, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 1169; (i) Y. Zhou and Y. Gong, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 6092; (j) M. Liu, S. Ma, Z. Tian, H. Wu, L. Wu, X. Xu, Y. Huang and Y. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, **24**, 736; (k) T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen and H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 929; (l) A. Gualandi, L. Cerisoli, H. Stoeckli-Evans and D. Savoia, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 3399; (m) Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 1643.

3.2. General Procedure I (Aromatic, Heteroaromatic, and Vinylic Aldehydes)



A solution of anhyd. CuBr₂ (66.7 mM in MeOH, 300 μL, 4.47 mg, 20.0 μmol, 2.0 mol%) was evaporated to dryness in a Schlenk tube. A solution of the diamine **3** (36.7 mM in abs. THF, 600 μL, 4.49 mg, 22.0 μmol, 2.2 mol%), MeNO₂ (600 μL, 684 mg, 11.2 mmol, 11.2 eq.) and the aldehyde **6**, **8**, or **10** (1.00 mmol, 1.00 eq.) were added successively at rt. The mixture was ultrasonicated for 10 min to give a clear, brownish solution and then cooled to −25 °C. NEt₃ (1.5 M in MeNO₂, 10.0 μL, 1.52 mg, 15.0 μmol, 1.5 mol%) was added and the resulting blue-green solution was stirred until TLC-control indicated complete consumption of the aldehyde (18–160 h). The crude reaction mixture was purified by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc 8:1 → 4:1) delivering β-nitro alcohol **7**, **9**, or **11**.

Table S1. Experimental data and details of HPLC analysis on chiral phase.

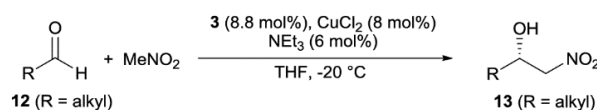
Entry	Com- pounds	R	Reaction Conditions			Enantiomer Analysis: HPLC Conditions						Ref. ^f
			t [h]	Yield [%] ^a	ee [%] ^b (Config.) ^c	Column ^d	Solvent System <i>n</i> -Hexane/ <i>i</i> PrOH	Flow [ml/min]	t _r (R) [min] ^e	t _r (S) [min] ^e		
1	6a, 7a	Ph	24	92	99.3 (<i>S</i>)	OD-3	85:15	0.8	12.6	14.9	3a	
2	6b, 7b	2-Me-Ph	18	99	99.2 (<i>S</i>)	OD-3	85:15	0.9	10.3	16.2	3b	
3	6c, 7c	3-Me-Ph	20	99	99.5 (<i>S</i>)	OD-3	90:10	0.9	14.4	16.7	3c	
4	6d, 7d	4-Me-Ph	22	93	99.4 (<i>S</i>)	OD-3	90:10	0.9	17.7	22.5	3c	
5	6e, 7e	4-Ph-Ph	38	99	99.6 (<i>S</i>)	OD-3	85:15	0.9	16.1	18.5	3c	
6	6f, 7f	1-naphthyl	65	99	99.4 (<i>S</i>)	OD-3	85:15	0.9	14.8	22.3	3b	
7	6g, 7g	2-naphthyl	42	99	99.0 (<i>S</i>)	OD-3	80:20	0.9	24.5	36.5	3b	
8	6h, 7h	2-O ₂ N-Ph	20	97	99.0 (<i>S</i>)	OD-3	80:20	0.7	11.5	12.2	3a	
9	6i, 7i	3-O ₂ N-Ph	22	95	99.4 (<i>S</i>)	OD-3	85:15	0.9	18.2	20.6	3d	
10	6j, 7j	4-O ₂ N-Ph	21	94	99.4 (<i>S</i>)	OD-3	85:15	0.9	18.6	22.7	3a	
11	6k, 7k	2-Cl-Ph	18	99	99.6 (<i>S</i>)	OD-3	97: 3	0.9	25.9	27.0	3a	
12	6l, 7l	3-Cl-Ph	19	96	99.5 (<i>S</i>)	OD-3	90:10	0.9	17.1	22.0	3c	
13	6m, 7m	4-Cl-Ph	42	95	99.5 (<i>S</i>)	OD-3	85:15	0.9	11.5	14.1	3a	
14	6n, 7n	4-F-Ph	20	99	99.6 (<i>S</i>)	OD-3	90:10	0.9	13.7	16.2	3e	
15	6o, 7o	4-NC-Ph	21	94	99.6 (<i>S</i>)	OD-3	80:20	0.9	12.9	14.6	3f	
16	6p, 7p	2-MeO-Ph	42	97	99.5 (<i>S</i>)	OD-3	90:10	0.9	14.0	16.8	3a	
17	6q, 7q	3-MeO-Ph	48	99	99.3 (<i>S</i>)	OD-3	85:15	0.9	19.3	25.6	3b	

Table S1. (Continued).

Entry	Compounds	R	Reaction Conditions			Enantiomer Analysis: HPLC Conditions					
			t [h]	Yield [%] ^a	ee [%] ^b (Config.) ^c	Column ^d	Solvent System <i>n</i> -Hexane/ <i>i</i> PrOH	Flow [ml/min]	t _r (<i>R</i>) [min] ^e	t _r (<i>S</i>) [min] ^e	Ref. ^f
18	6r , 7r	4-MeO-Ph	67	99	99.2 (<i>S</i>)	OD-3	85:15	0.9	15.9	19.7	3a
19	6s , 7s	2,4-(MeO) ₂ -Ph	48	98	99.3 (<i>S</i>)	OD-3	80:20	0.9	10.0	15.2	3g
20	6t , 7t	2,5-(MeO) ₂ -Ph	39	99	99.6 (<i>S</i>)	OD-3	85:15	0.9	11.0	11.8	3h
21	6u , 7u	3,4-(MeO) ₂ -Ph	40	93	99.1 (<i>S</i>)	OD-3	80:20	0.9	16.8	21.3	3i
22	8a , 9a	2-furyl	40	91	99.6 (<i>R</i>)	AD-H	95:5	0.6	39.6	37.8	3d
23	8b , 9b	5-Me-2-furyl	112	96	99.5 (<i>R</i>)	AD-H	95:5	0.6	30.4	33.0	— ^g
24	8c , 9c	3-furyl	72	99	99.4 (<i>S</i>)	AD-H	90:10	0.9	15.8	21.7	3j
25	8d , 9d	2-thiophenyl	86	95	99.2 (<i>R</i>)	OJ-H	85:15	0.9	30.6	26.0	3h
26	8e , 9e	<i>N</i> Boc-2-pyrrolyl	21	99	99.5 (<i>R</i>)	OD-3	90:10	0.9	7.7	7.0	3k
27	8f , 9f	<i>N</i> Boc-3-indolyl	160	90	99.4 (<i>S</i>)	OD-3	90:10	0.9	14.2	12.1	3l
28	10a , 11a	(<i>E</i>)-PhCH=CH	120	90	99.3 (<i>S</i>)	OD-3	85:15	0.9	36.0	31.5	3h
29	10b , 11b	(<i>E</i>)-1-penten-1-yl	90	97	98.7 (<i>S</i>)	OJ-H	97:3	0.9	22.5	25.5	— ^g

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC analysis on a chiral phase. ^c The absolute configuration of the major enantiomer was determined by comparison of the order of the measured retention times on HPLC with the literature-known ones, measured under identical conditions.³ ^d OD-3: Daicel Chiralcel OD-3; AD-H: Daicel Chiralpak AD-H; OJ-H: Daicel Chiralcel OJ-H. ^e Retention time. ^f References, in which data for the HPLC analysis on chiral phase are given. ^g The absolute configuration of the major enantiomer was tentatively assigned under the assumption of a *re*-attack on the carbonyl group.

3.3. General Procedure II (Aliphatic Aldehydes)



A solution of anhyd. CuCl₂ (267 mM in MeOH, 300 μL, 10.8 mg, 80.0 μmol, 8.0 mol%) was evaporated to dryness in a Schlenk tube. A solution of the diamine **3** (147 mM in abs. THF, 600 μL, 18.0 mg, 88.0 μmol, 8.8 mol%), MeNO₂ (600 μL, 684 mg, 11.2 mmol, 11.2 eq.) and aldehyde **12** (1.00 mmol, 1.00 eq.) were successively added at rt. The mixture was ultra-sonicated for 10 min to give a clear, greenish solution and then cooled to −20 °C. NEt₃ (1.5 M in MeNO₂, 40 μL, 6.08 mg, 60.0 μmol, 6.0 mol%) was added and the resulting blue solution was stirred until TLC-control indicated complete consumption of the aldehyde (40–60 h). The crude reaction mixture was purified by column chromatography (silica gel, pentane/Et₂O 8:1 → 4:1) delivering β-nitro alcohol **13**.

Table S2. Experimental data and details of HPLC analysis on chiral phase.

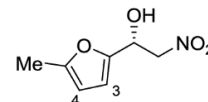
Entry	Compounds	R	Reaction Conditions			Enantiomer Analysis: HPLC Conditions					
			t [h]	Yield [%] ^a	ee [%] ^b (Config.) ^c	Column ^d	Solvent System <i>n</i> -Hexane/ <i>i</i> PrOH	Flow [ml/min]	t _r (R) [min] ^e	t _r (S) [min] ^e	Ref. ^f
1	12a , 13a	<i>n</i> Bu	40	95	98.5 (<i>S</i>)	OJ-H	97:3	0.8	21.9	22.9	3b
2	12b , 13b	<i>n</i> Oct	60	97	98.6 (<i>S</i>)	AD-H	95:5	0.8	14.3	20.2	3h
3	12c , 13c	PhCH ₂ CH ₂	40	95	99.5 (<i>S</i>)	AD-H	90:10	0.9	13.1	16.3	3b
4	12d , 13d	<i>i</i> Pr	44	96	99.1 (<i>S</i>)	OD-3	97:3	0.9	15.8	17.5	3m
5	12e , 13e	<i>c</i> Pent	44	99	98.9 (<i>S</i>)	OD-3	98:2	0.9	23.8	24.9	3b
6	12f , 13f	<i>c</i> Hex	44	99	99.4 (<i>S</i>)	AD-H	95:5 (EtOH)	0.9	34.3	31.1	— ^g
7	12g , 13g	<i>t</i> Bu	44	99	98.6 (<i>S</i>)	OD-3	97:3	0.9	12.8	15.0	3m

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC analysis on a chiral phase. ^c The absolute configuration of the major enantiomer was determined by comparison of the order of the measured retention times on HPLC with the literature-known ones, measured under identical conditions.³ ^d OD-3: Daicel Chiralcel OD-3; AD-H: Daicel Chiralpak AD-H; OJ-H: Daicel Chiralcel OJ-H. ^e Retention time. ^f References, in which the data for the HPLC analysis on chiral phase are given. ^g The absolute configuration of the major enantiomer was assigned by comparison of the measured sign of the optical rotation with the literature-known one.^{3b}

3.4. Characterization of New β -Nitro Alcohols

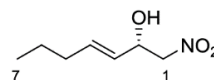
3.4.1. (*R*)-1-(5-Methylfuran-2-yl)-2-nitroethanol (**9b**)

Ee = 99.5%; R_f = 0.32 (petrol ether/EtOAc 4:1); $[\alpha]_D^{28}$ = 50.1 (c = 1.0 in CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.78 (br s, 1H, OH), 4.64 (dd, J = 13.5, 3.4 Hz, 1H, CHH), 4.78 (dd, J = 13.5, 9.3 Hz, 1H, CHH), 5.40 (dd, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H, CHOH), 5.95 (m, 1H, 4-H), 6.26 ppm (d, J = 3.1 Hz, 1H, 3-H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.6 (CH_3), 65.0 (COH), 78.6 (CH_2), 106.7 (C-4), 109.3 (C-3), 148.9 (C-2), 153.3 ppm (C-5); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3409 (w), 2925 (w), 1698 (w), 1550 (s), 1421 (w), 1379 (m), 1019 (m), 788 (m), 705 (m), 631 cm^{-1} (m); HRMS (EI, 70 eV, peak match): m/z calcd. for $[\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_4]^+ \cdot$: 171.0526, found: 171.0526.

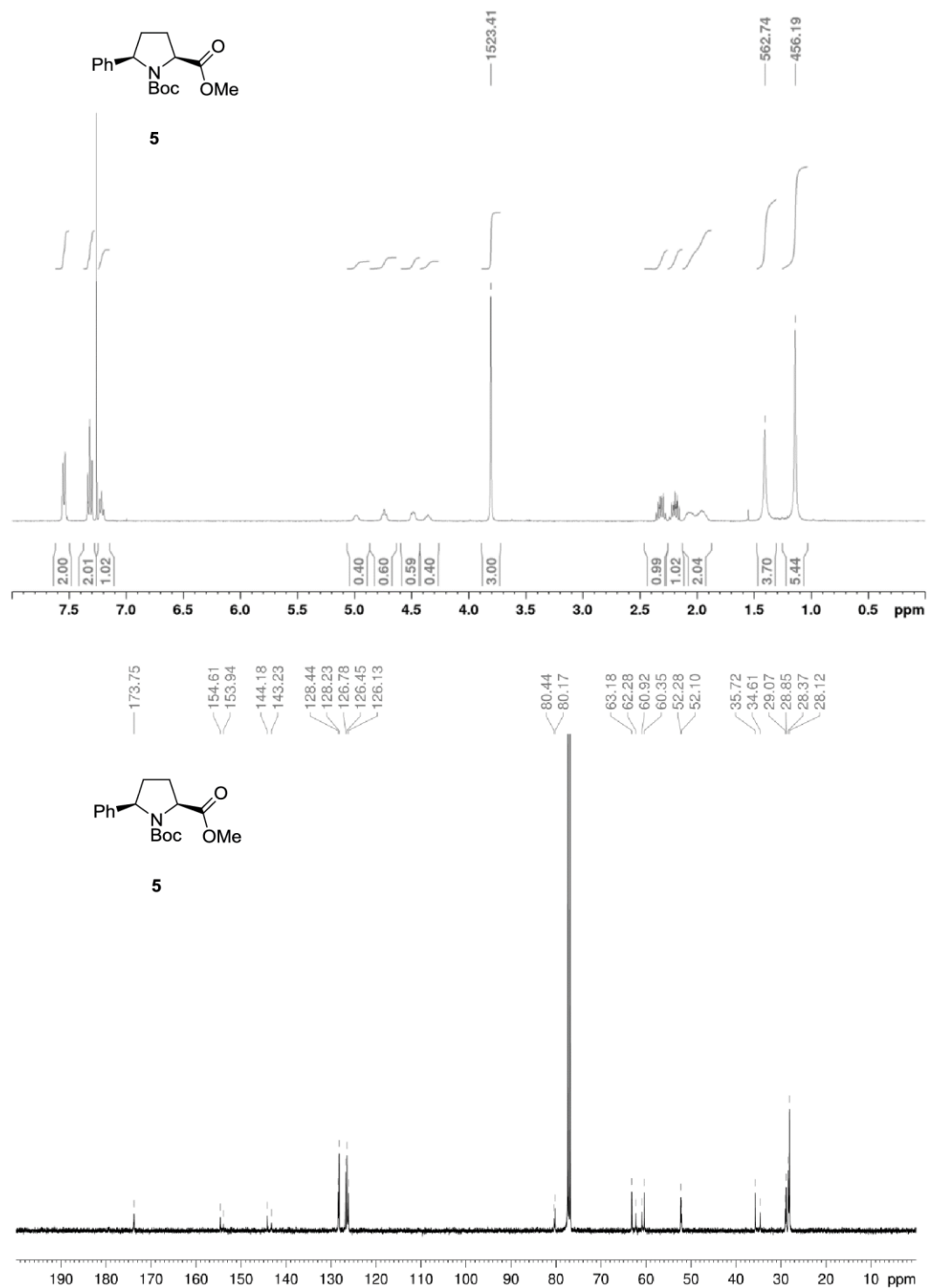


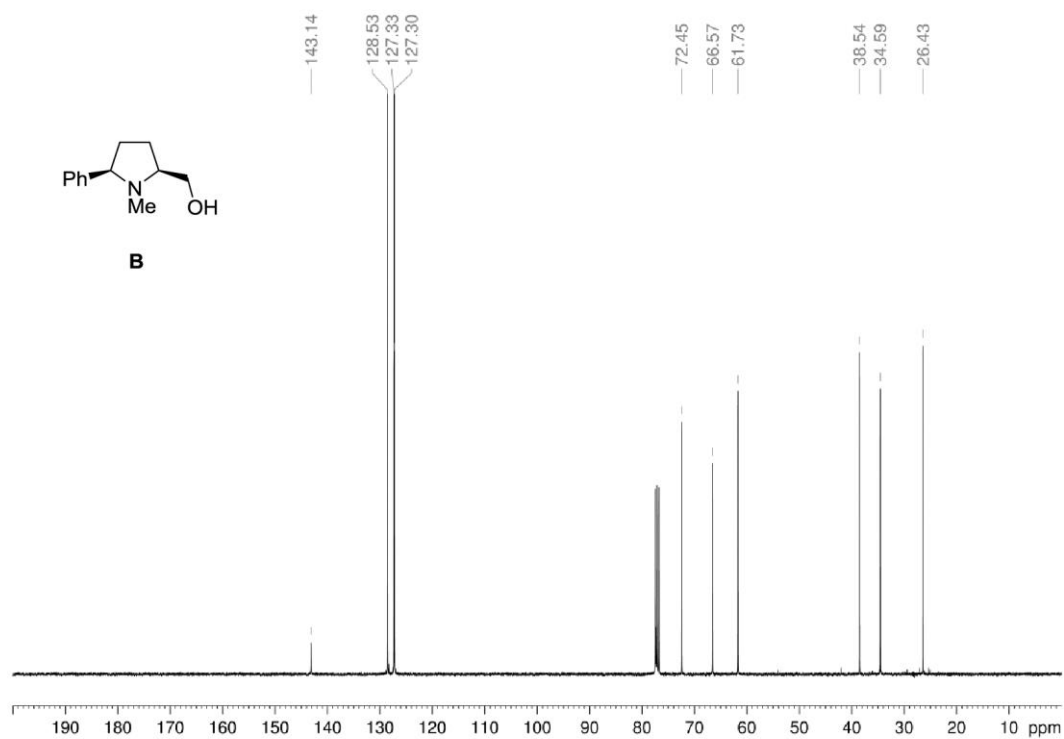
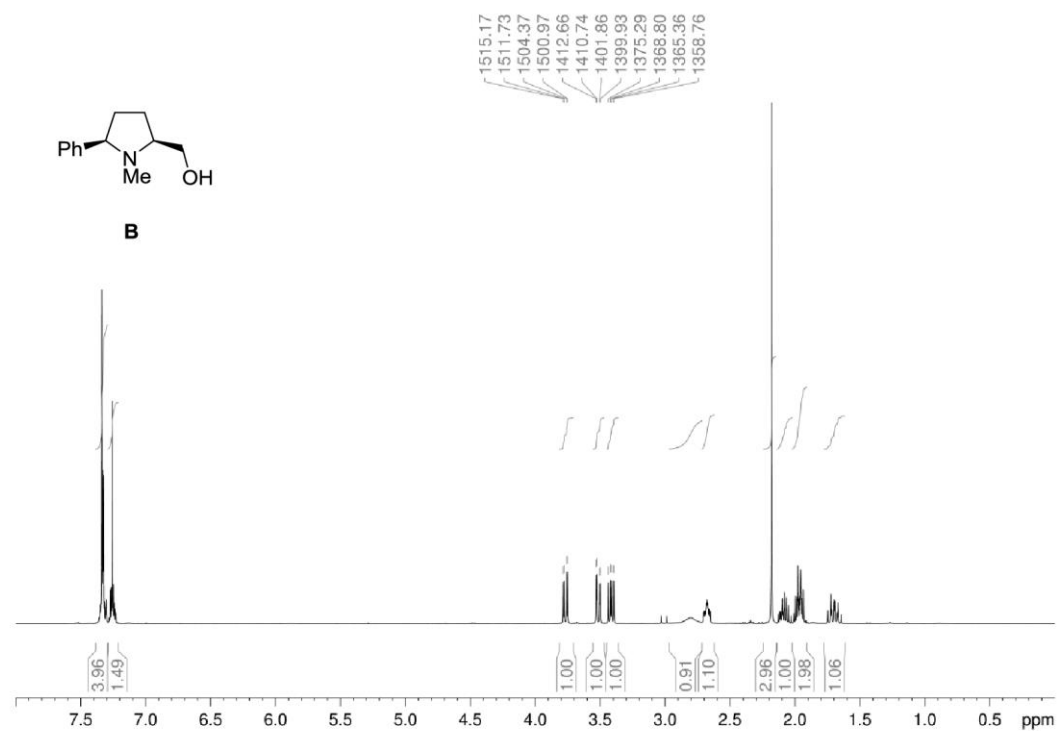
3.4.2. (*S,E*)-1-Nitrohept-3-en-2-ol (**11b**)

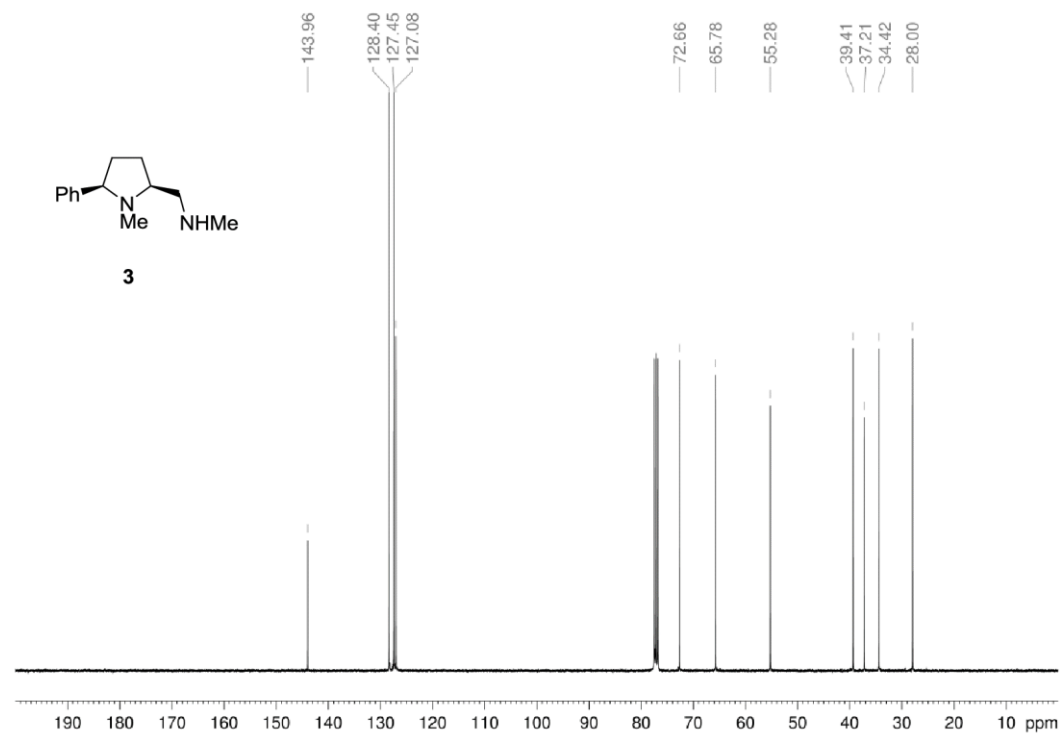
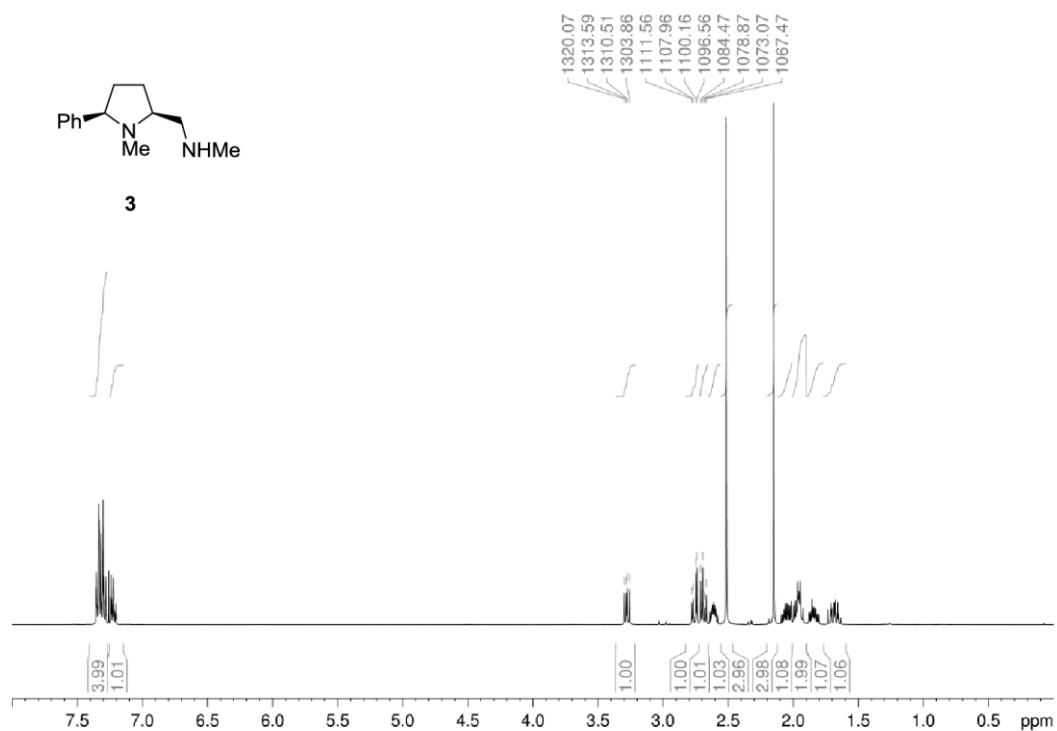
Ee = 98.7%; R_f = 0.21 (petrol ether/EtOAc 8:1); $[\alpha]_D^{28}$ = -1.4 (c = 1.00 in CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H, 7-H), 1.41 (sext, J = 7.4 Hz, 2H, 6-H), 2.04 (q, J = 7.2 Hz, 2H, 5-H), 2.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H, OH), 4.42 (m, 2H, CH_2NO_2), 4.82 (m, 1H, CHOH), 5.44 (ddt, J = 15.4, 6.7, 1.5 Hz, 1H, 3-H), 5.88 ppm (dtd, J = 15.4, 6.8, 1.0 Hz, 1H, 4-H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.7 (C-7), 22.1 (C-6), 34.4 (C-5), 69.8 (C-2), 80.2 (C-1), 126.3 (C-3), 136.1 ppm (C-4); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3415 (w), 2960 (w), 2932 (w), 2874 (w), 1671 (w), 1549 (s), 1379 (m), 1057 (w), 969 (m), 887 (w), 737 cm^{-1} (w); HRMS (EI, 70 eV, peak match): m/z calcd. for $[\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3 - \text{HNO}_2]^+ \cdot$: 112.0885, found: 112.0883.

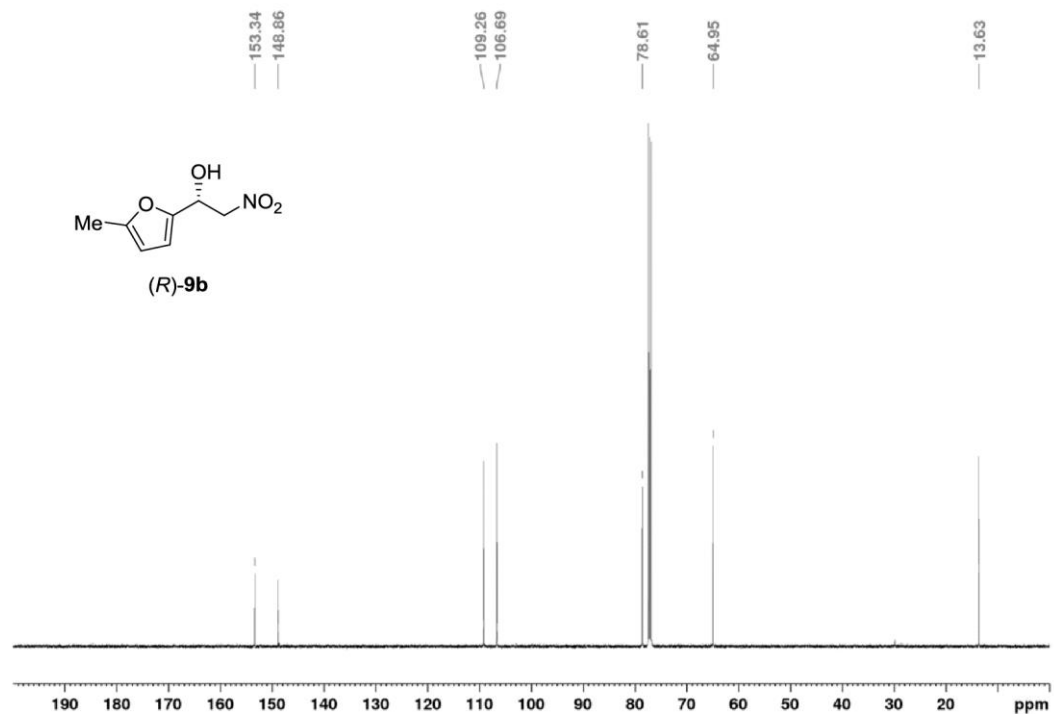
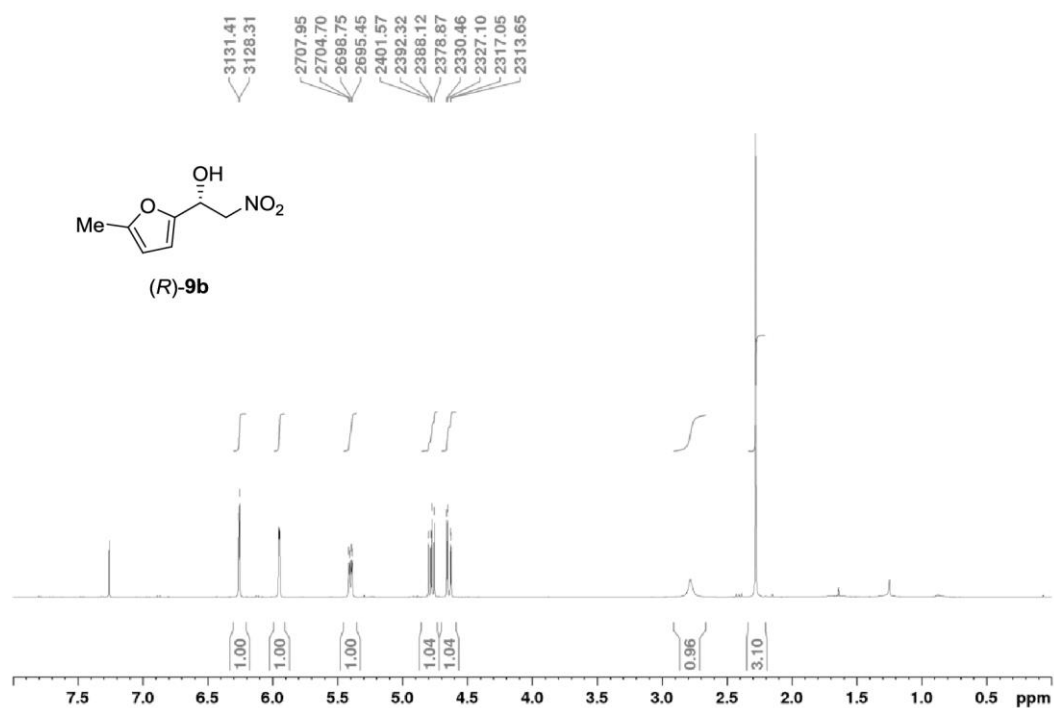


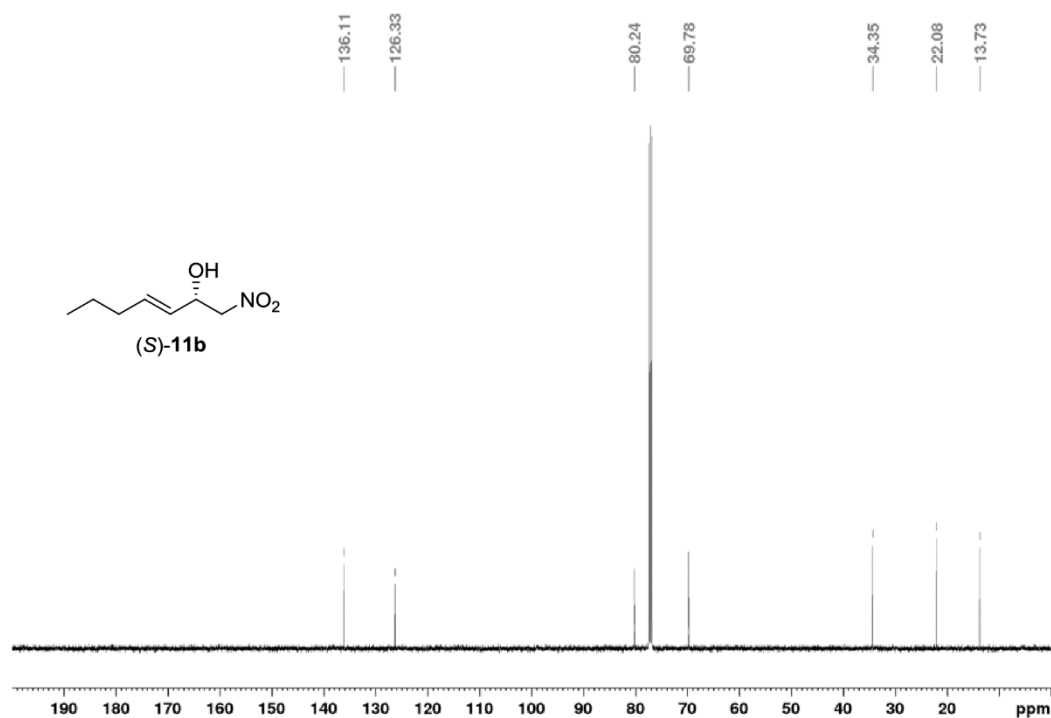
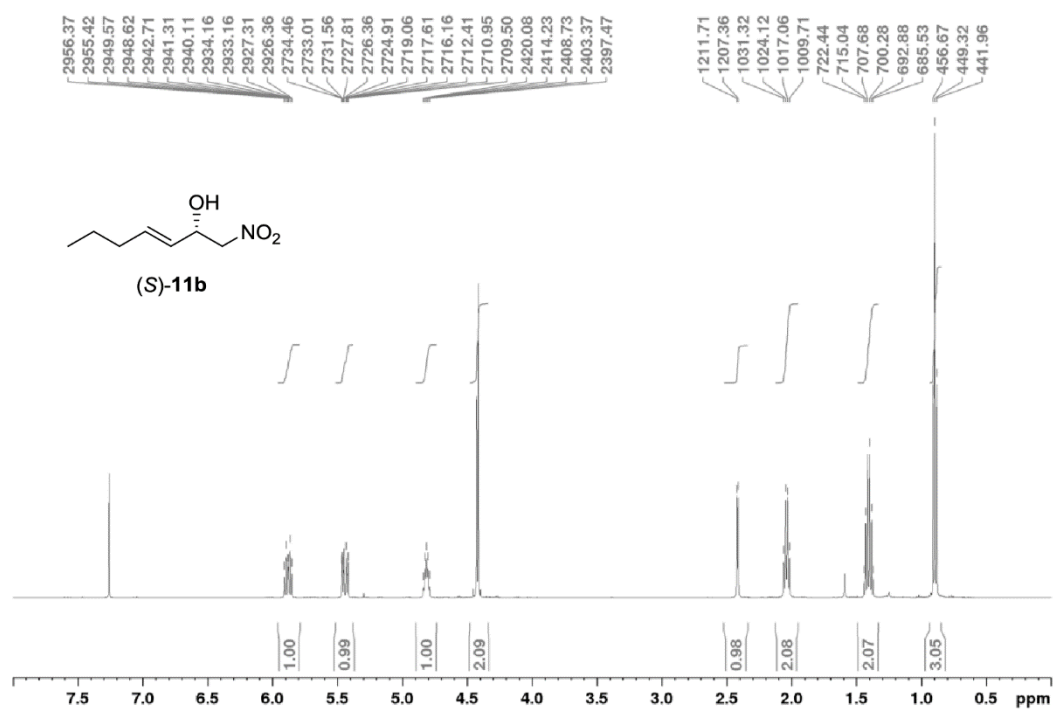
4. Copies of ^1H and ^{13}C NMR Spectra





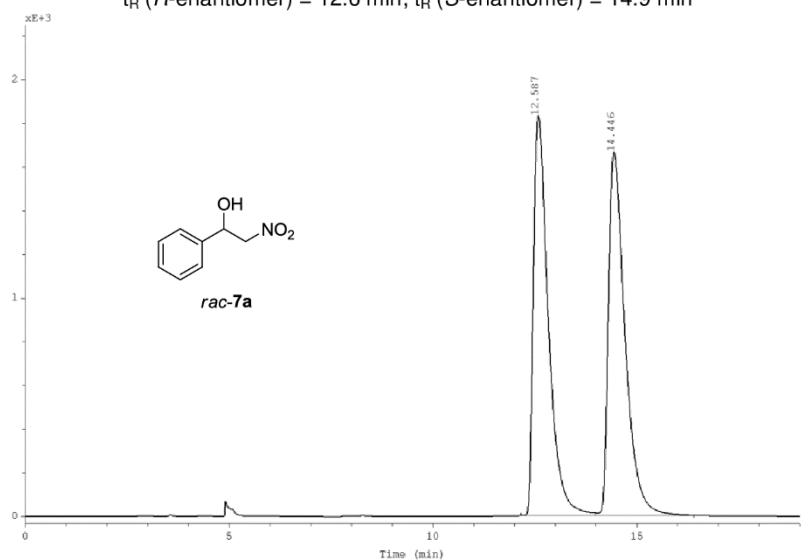




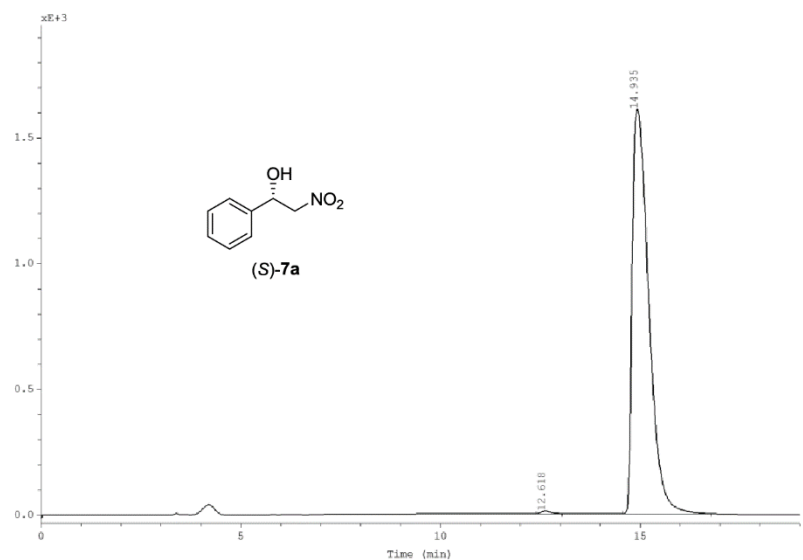


5. Copies of HPLC Spectra

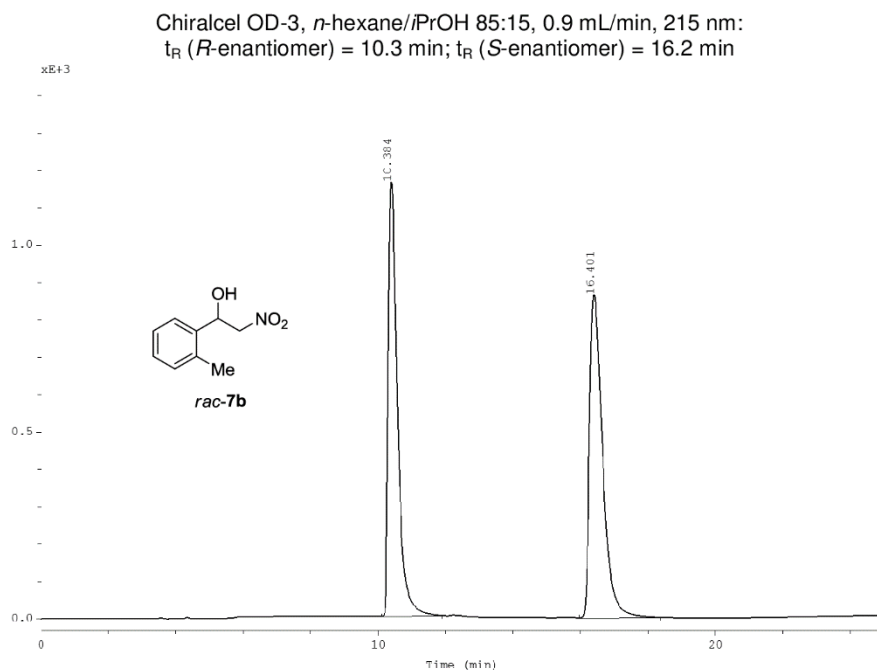
Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 85:15, 0.8 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 12.6 min; t_R (*S*-enantiomer) = 14.9 min



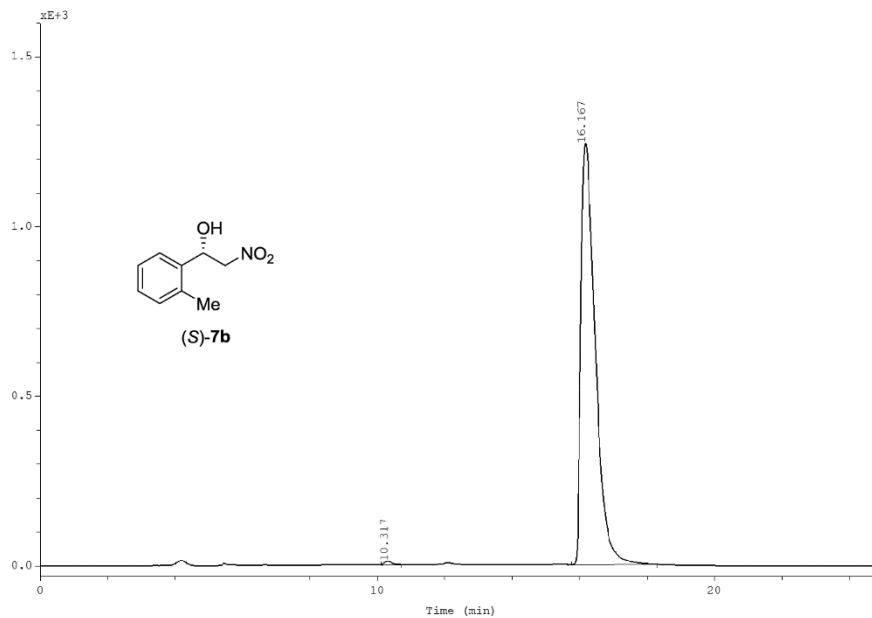
	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV*min]	Area [mV*min]	% Height	% Area
1	12.59	12.16	13.98	1831.20	780.62	52.38	49.81
2	14.45	13.98	16.40	1665.09	786.54	47.62	50.19



	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV*min]	Area [mV*min]	% Height	% Area
1	12.62	12.39	13.05	10.32	2.86	0.64	0.37
2	14.93	14.56	16.77	1609.83	767.79	99.36	99.63

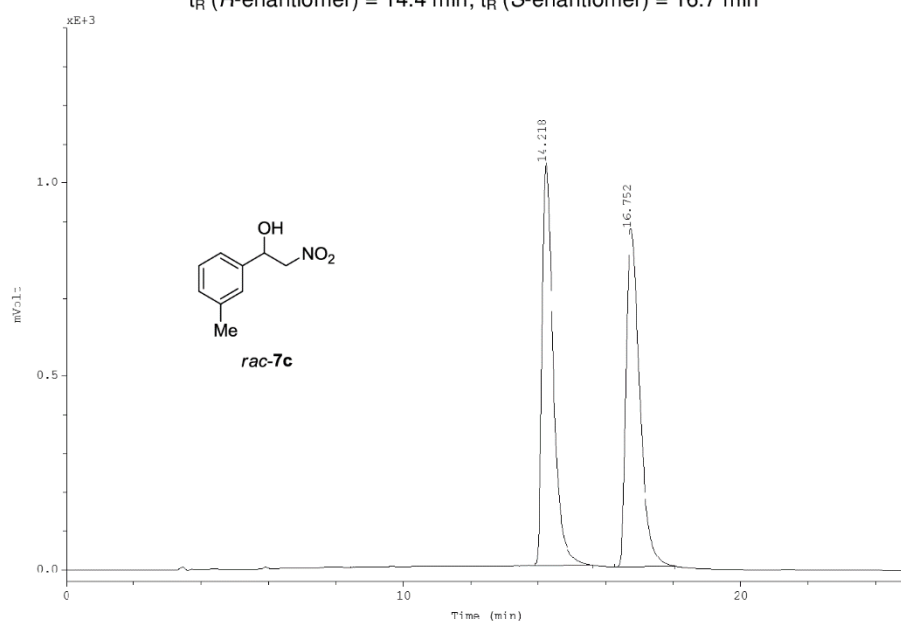


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	10.38	10.10	11.88	1162.30	364.12	57.35	48.51
2	16.40	15.96	18.37	864.51	386.44	42.65	51.49

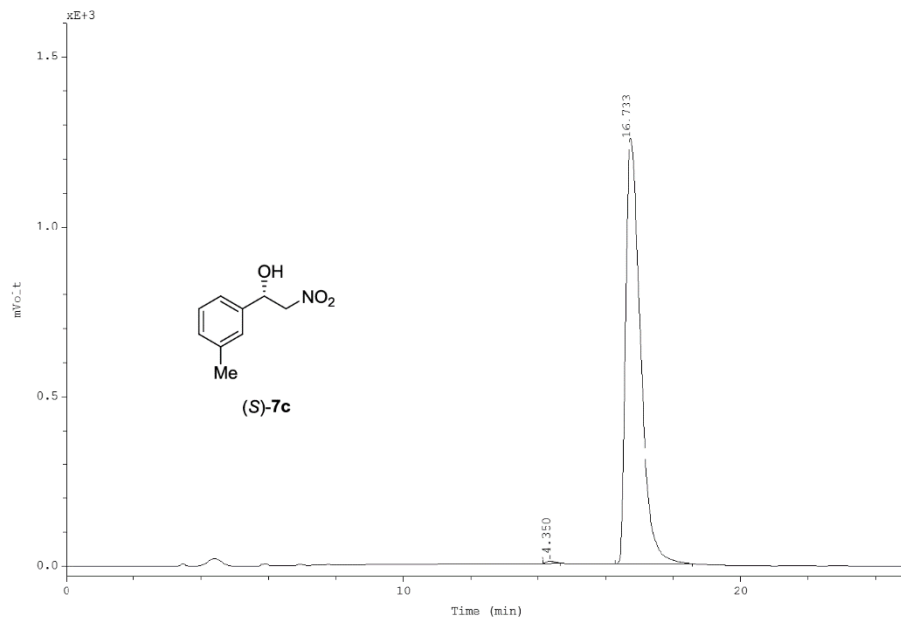


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	10.32	10.12	10.72	9.85	2.43	0.79	0.40
2	16.17	15.76	18.29	1240.90	613.36	99.21	99.60

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 90:10, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 14.4 min; t_R (*S*-enantiomer) = 16.7 min

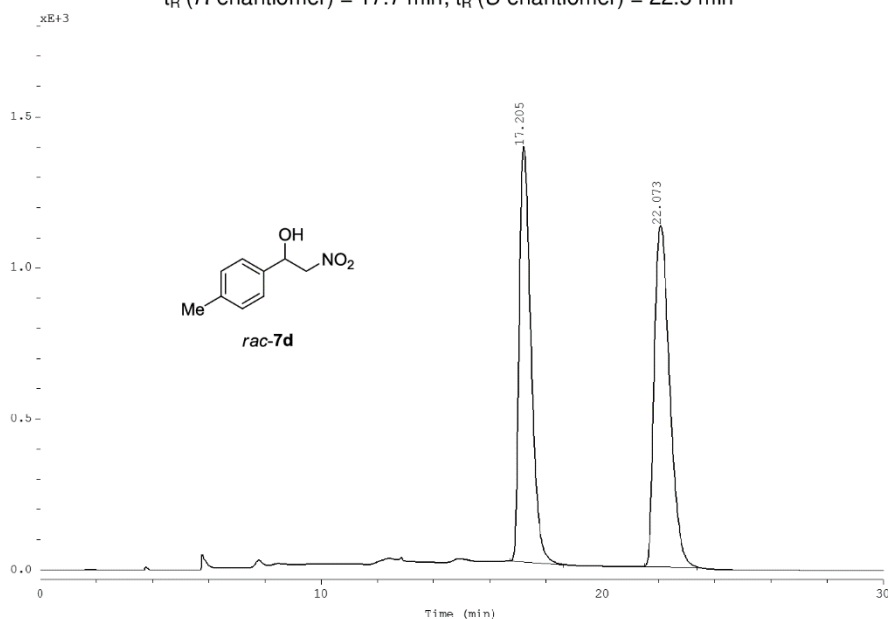


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mVOLT]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	14.22	13.88	15.62	1040.79	401.61	54.35	49.45
2	16.75	16.26	18.03	874.27	410.58	45.65	50.55

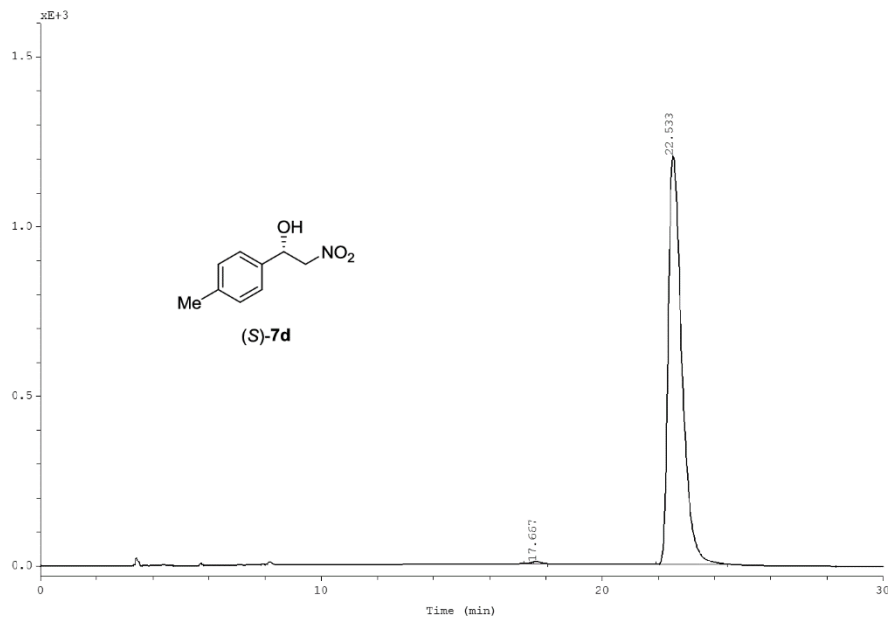


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mVOLT]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	14.35	14.14	14.63	6.58	1.75	0.52	0.27
2	16.73	16.28	18.57	1253.18	640.34	99.48	99.73

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 90:10, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 17.7 min; t_R (*S*-enantiomer) = 22.5 min

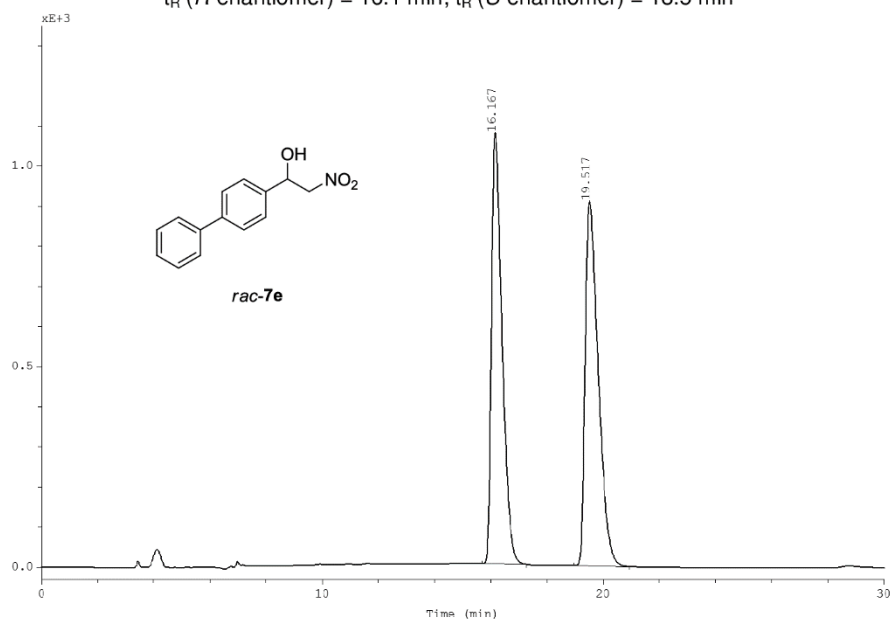


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	17.20	16.73	18.62	1376.24	672.41	54.93	48.51
2	22.07	21.49	23.38	1129.06	713.66	45.07	51.49

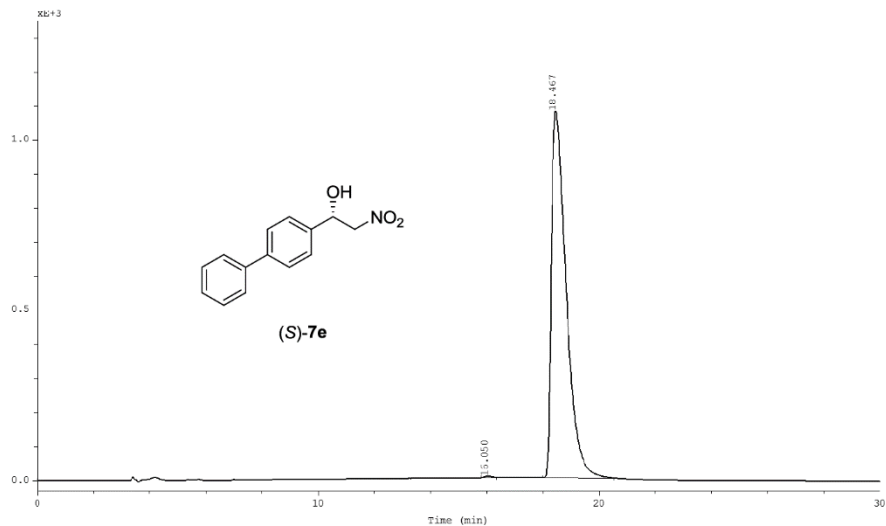


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	17.67	17.22	18.05	5.47	1.93	0.45	0.28
2	22.53	21.91	24.46	1205.63	679.96	99.55	99.72

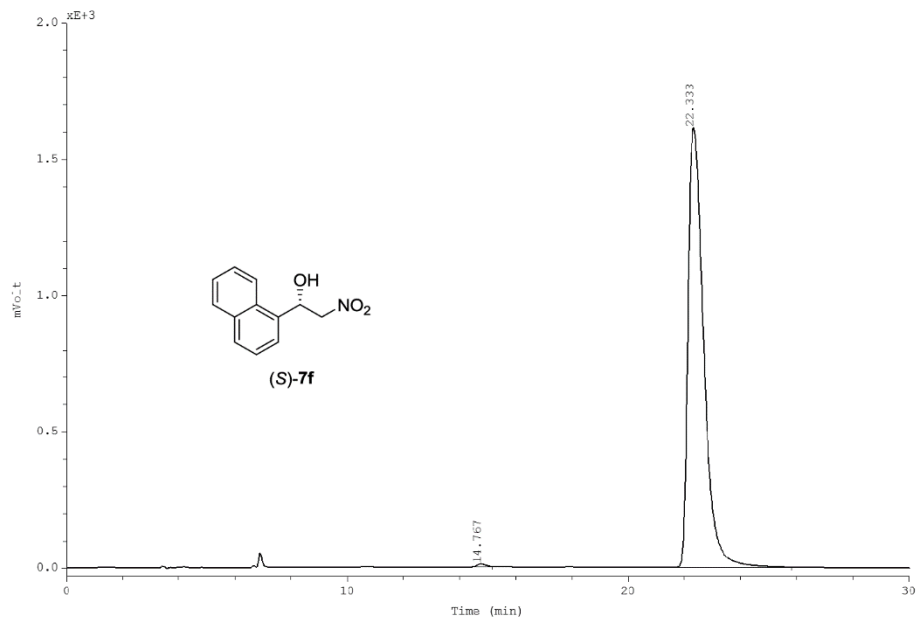
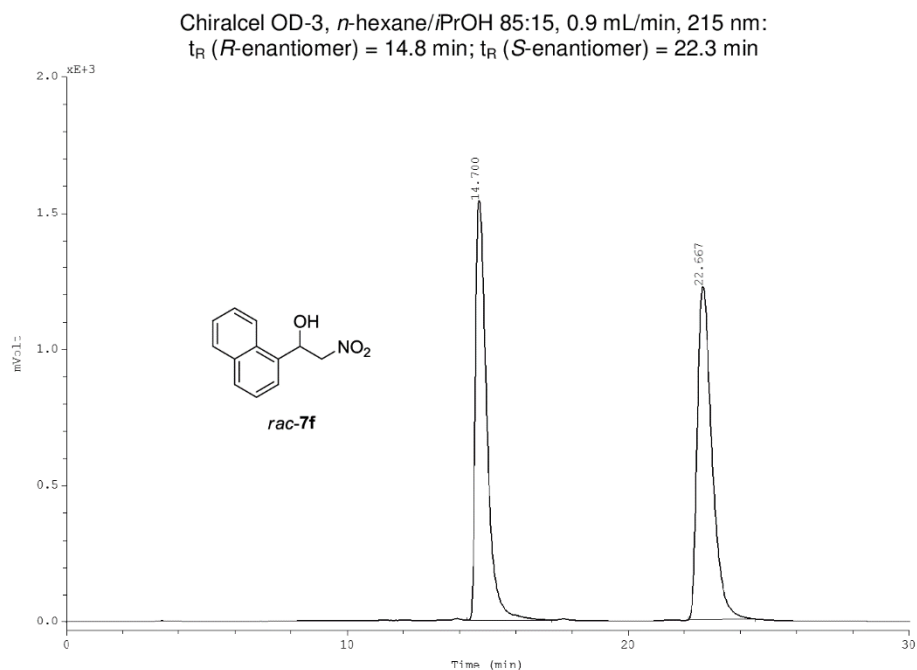
Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 85:15, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 16.1 min; t_R (*S*-enantiomer) = 18.5 min



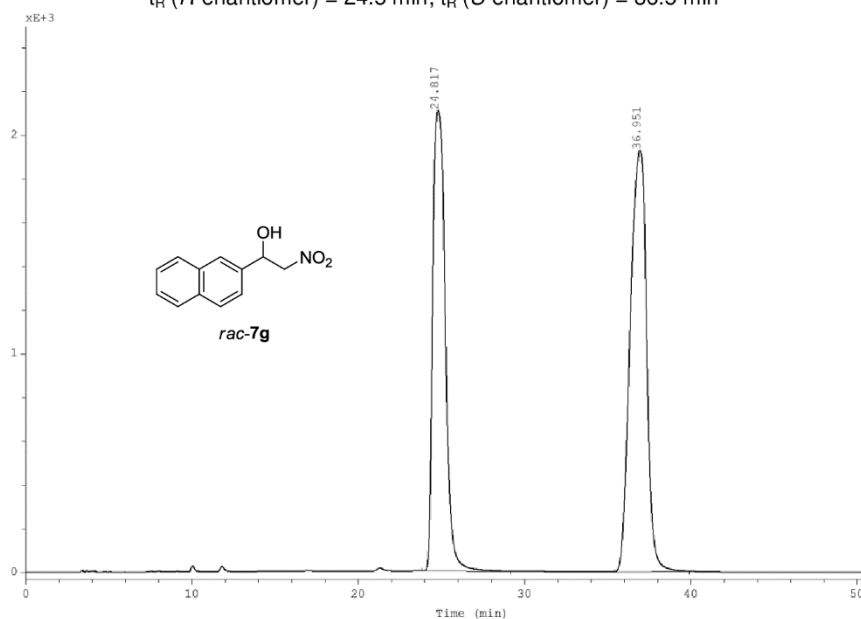
	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	16.17	15.69	17.25	1076.49	474.73	54.17	48.99
2	19.52	18.96	20.93	910.74	494.41	45.83	51.01



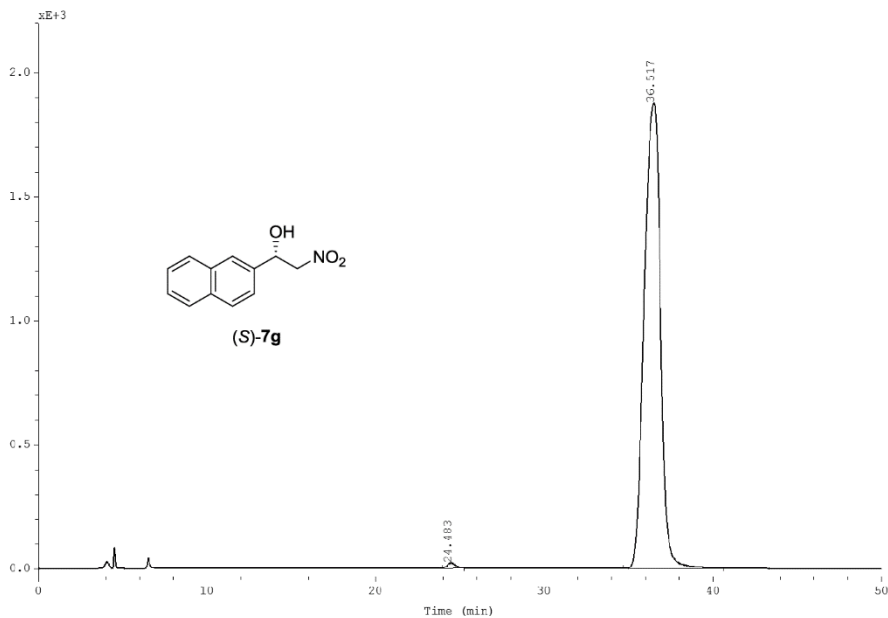
	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	16.05	15.80	16.34	4.32	1.28	0.40	0.19
2	18.47	17.98	20.53	1076.75	655.12	99.60	99.81



Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 80:20, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 24.5 min; t_R (*S*-enantiomer) = 36.5 min

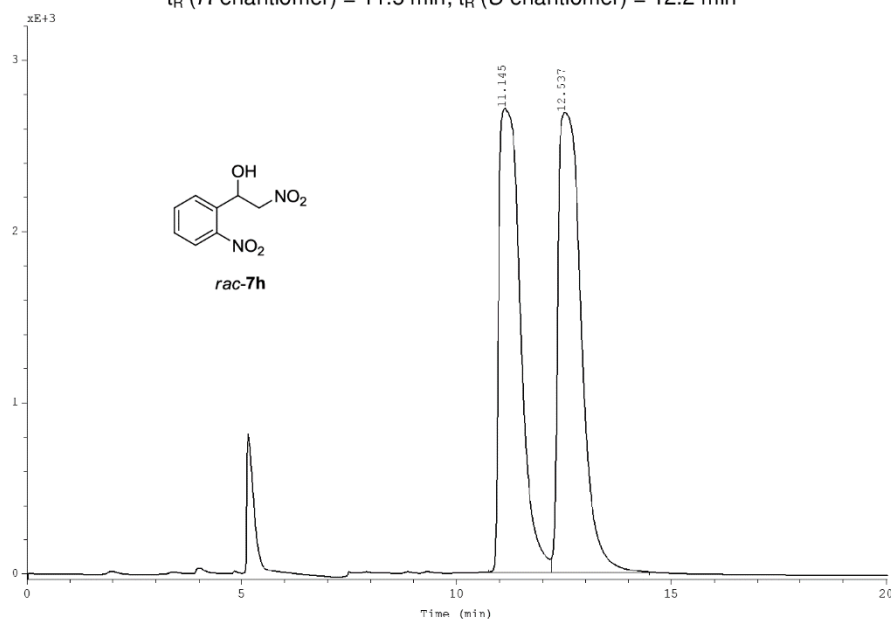


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	24.82	23.83	29.16	2108.09	1822.63	52.23	45.19
2	36.95	35.41	39.89	1928.16	2210.96	47.77	54.81

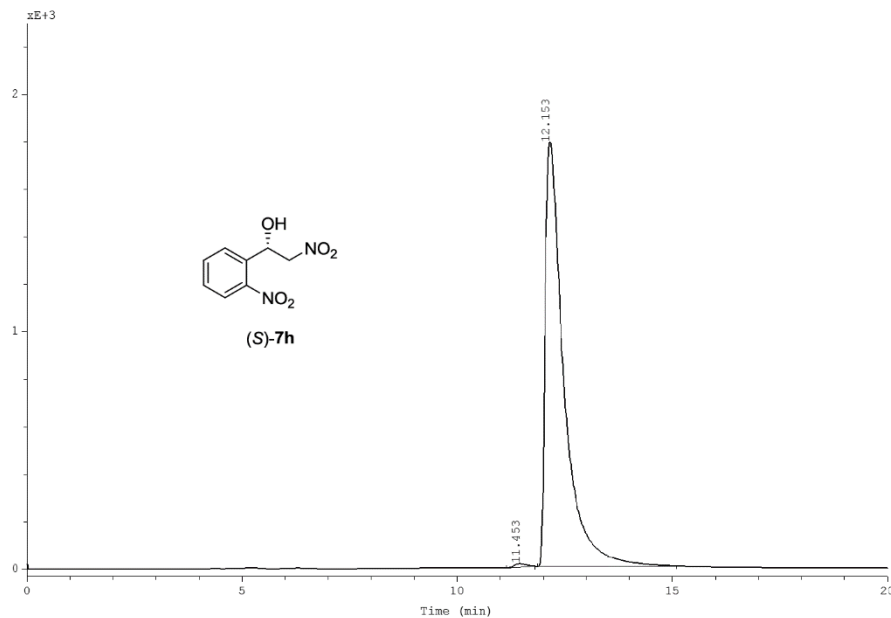


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	24.48	23.96	25.23	19.78	10.91	1.04	0.52
2	36.52	34.72	40.61	1874.37	2081.89	98.96	99.48

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 80:20, 0.7 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 11.5 min; t_R (*S*-enantiomer) = 12.2 min

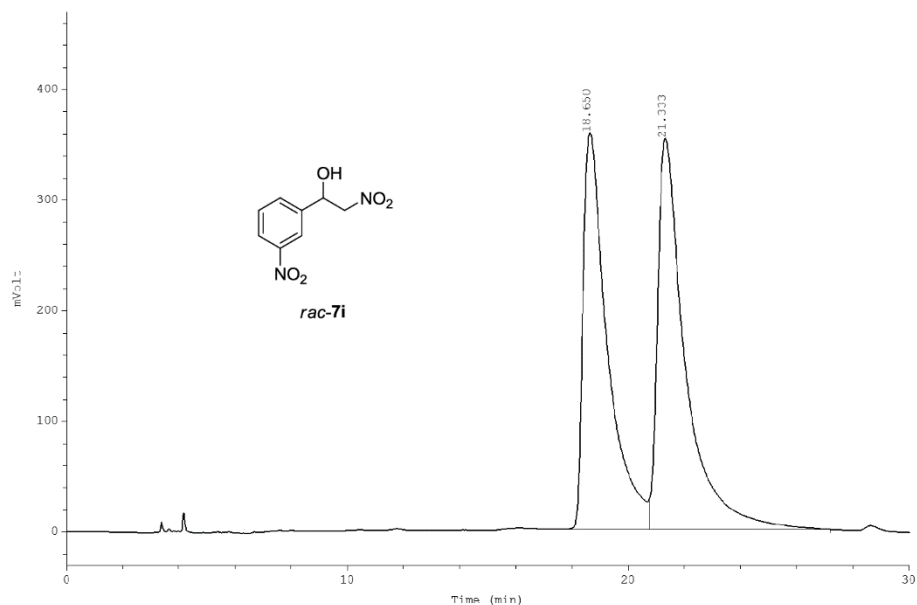


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	11.14	10.76	12.21	2710.17	1575.84	50.22	48.33
2	12.54	12.21	14.49	2686.59	1684.53	49.78	51.67

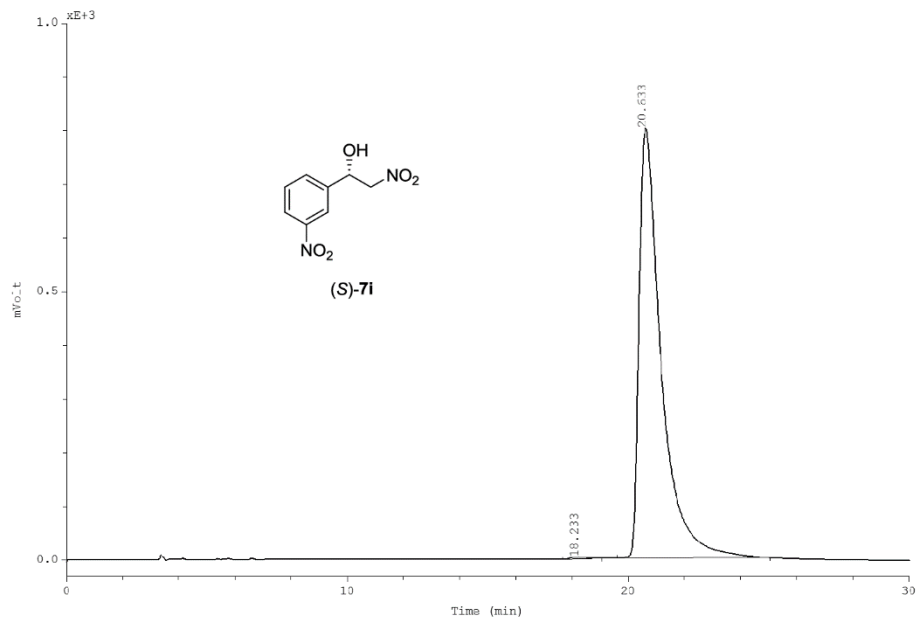


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	11.45	11.14	11.81	13.83	4.51	0.77	0.50
2	12.15	11.87	15.10	1785.65	897.70	99.23	99.50

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 85:15, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 18.2 min; t_R (*S*-enantiomer) = 20.6 min

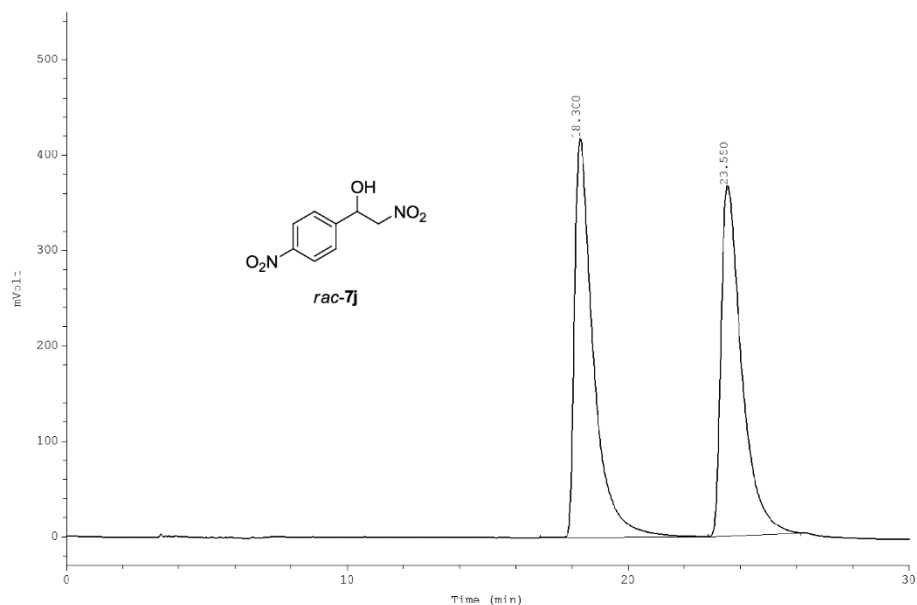


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	18.65	17.84	20.75	358.87	360.39	50.38	47.07
2	21.33	20.75	27.19	353.53	405.22	49.63	52.93

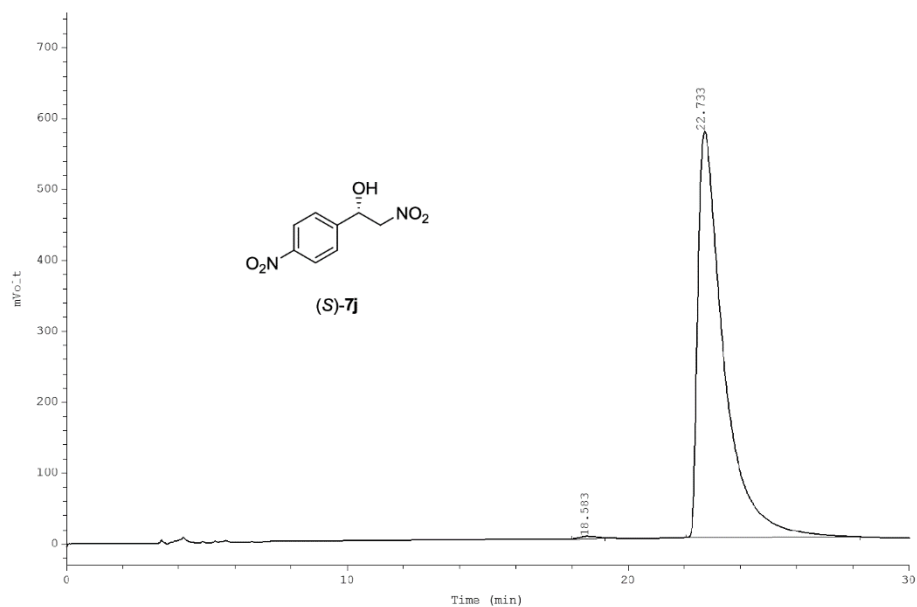


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	18.23	17.65	19.07	3.39	2.19	0.42	0.30
2	20.63	19.62	25.04	800.89	729.32	99.58	99.70

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 85:15, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 18.6 min; t_R (*S*-enantiomer) = 22.7 min

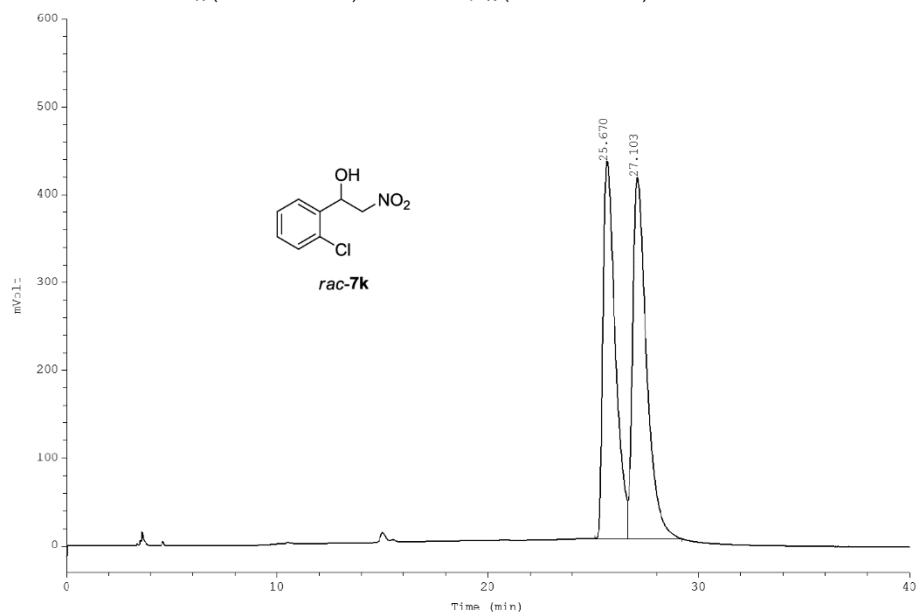


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV _{0.1}]	Area [mV _{0.1} *min]	% Hight	% Area
1	18.30	16.88	22.83	418.14	325.02	53.25	50.94
2	23.55	22.87	26.12	367.11	313.04	46.75	49.06

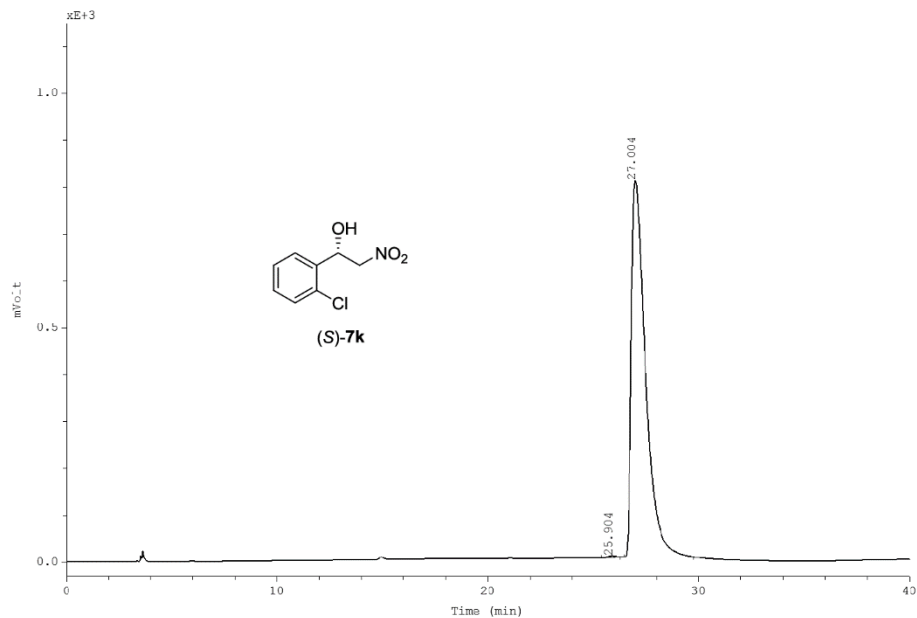


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV _{0.1}]	Area [mV _{0.1} *min]	% Hight	% Area
1	18.58	17.98	19.18	2.84	1.78	0.49	0.29
2	22.73	22.06	28.24	573.10	607.04	99.51	99.71

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 97:3, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 25.9 min; t_R (*S*-enantiomer) = 27.0 min

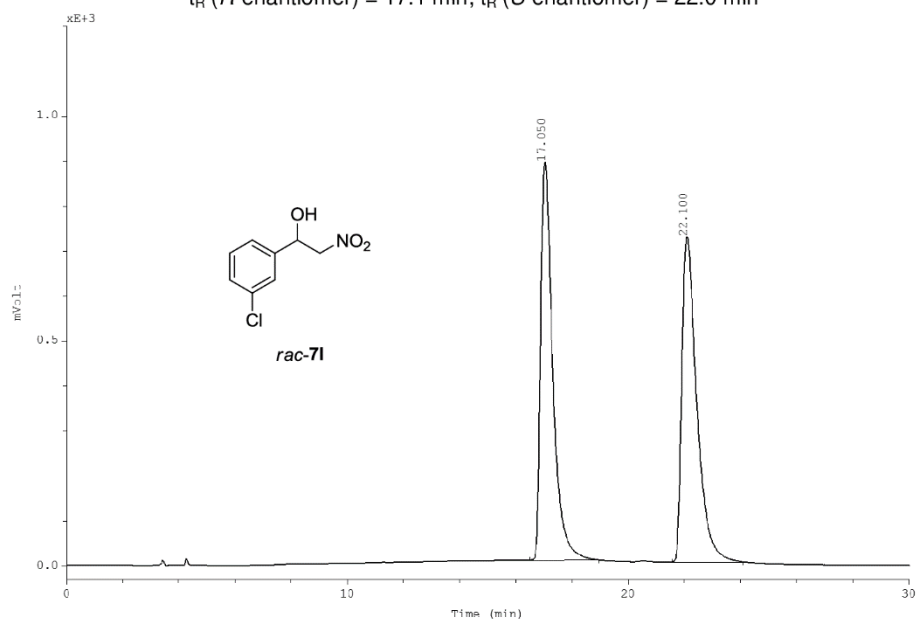


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV _{0.1}]	Area [mV _{0.1} *min]	% Hight	% Area
1	25.67	25.06	26.63	429.59	287.24	51.07	47.77
2	27.10	26.63	29.20	411.57	314.01	48.93	52.23

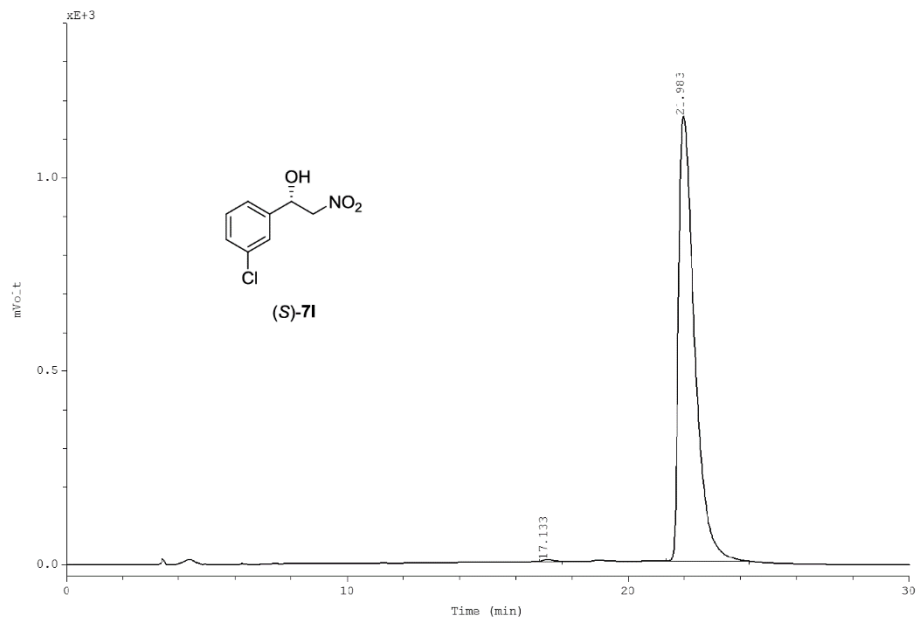


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV _{0.1}]	Area [mV _{0.1} *min]	% Hight	% Area
1	25.90	25.39	26.29	3.15	1.40	0.39	0.22
2	27.00	26.44	29.77	803.87	625.77	99.61	99.78

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 90:10, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 17.1 min; t_R (*S*-enantiomer) = 22.0 min

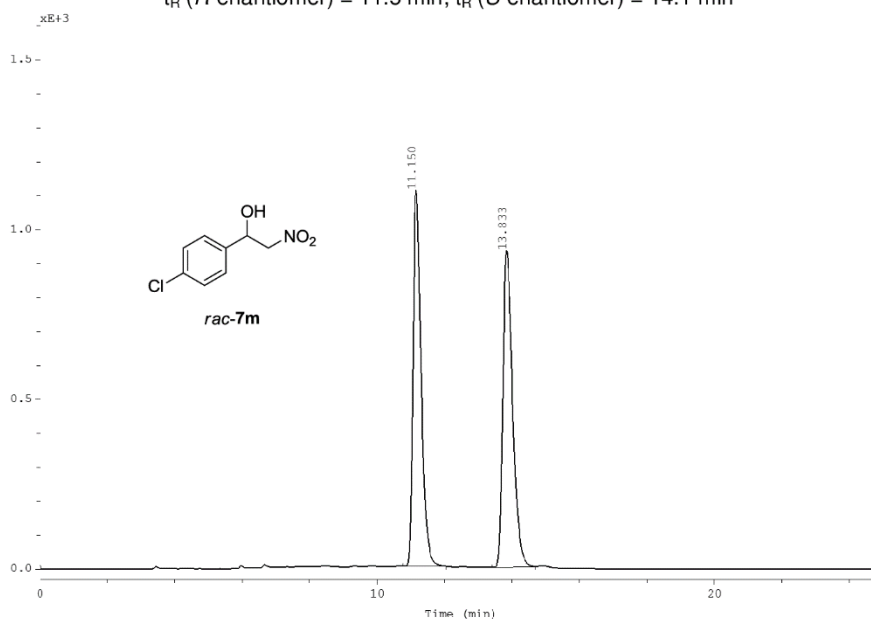


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV _{0.1}]	Area [mV _{0.1} *min]	% Hight	% Area
1	17.05	16.49	18.96	885.84	441.20	55.04	49.73
2	22.10	21.55	24.10	723.73	445.92	44.96	50.27

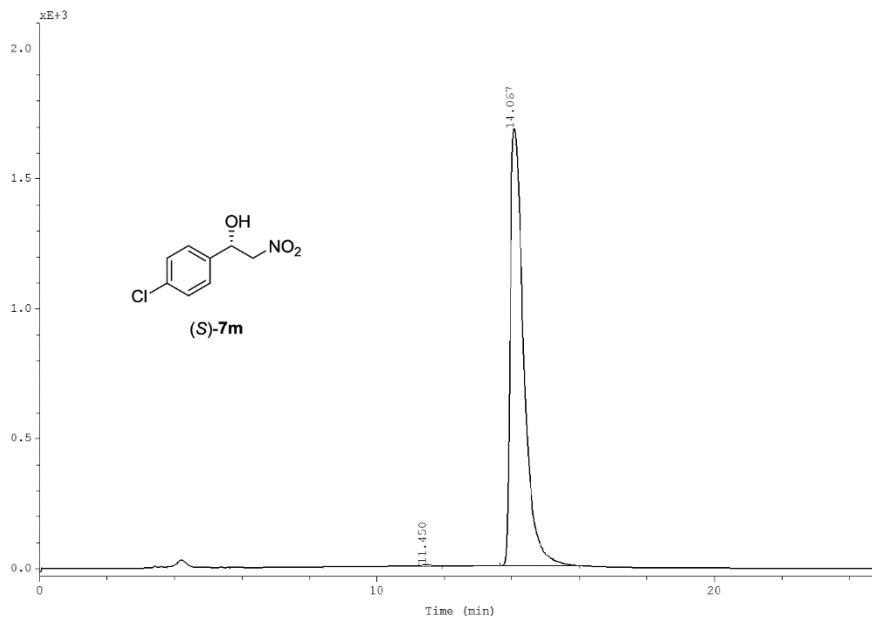


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV _{0.1}]	Area [mV _{0.1} *min]	% Hight	% Area
1	17.13	16.85	17.65	4.84	1.90	0.42	0.25
2	21.98	21.37	24.31	1150.93	758.59	99.58	99.75

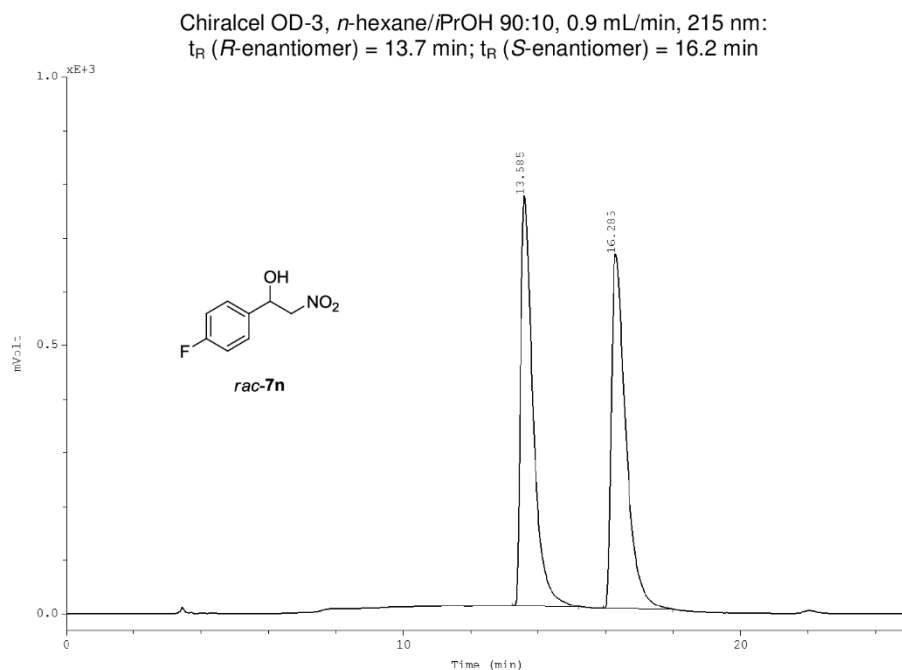
Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 85:15, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 11.5 min; t_R (*S*-enantiomer) = 14.1 min



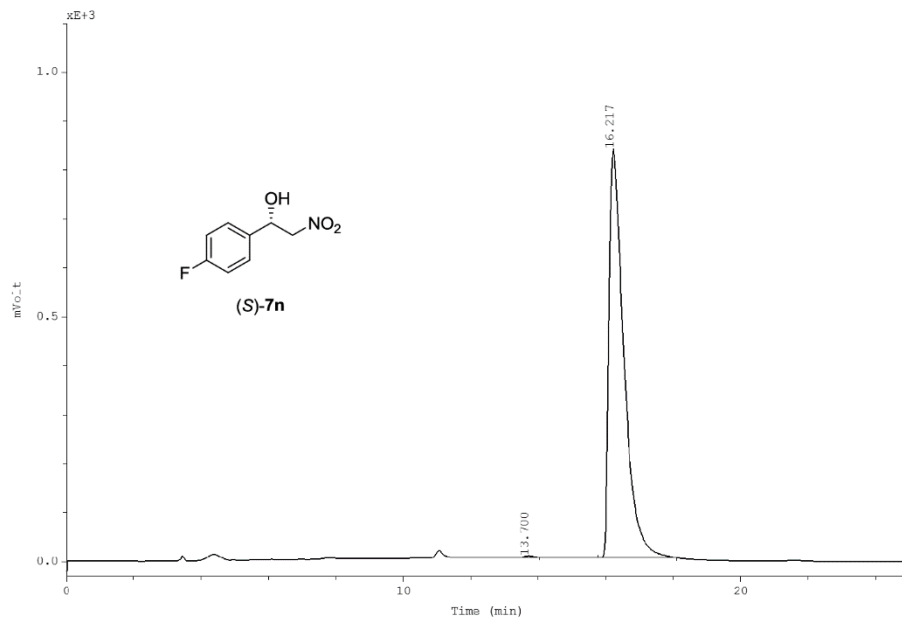
	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV*min]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	11.15	10.76	12.04	1108.84	312.44	54.33	49.86
2	13.83	13.40	14.67	932.05	314.24	45.67	50.14



	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV*min]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	11.45	11.22	11.94	7.00	2.13	0.41	0.27
2	14.07	13.64	16.01	1681.56	784.33	99.59	99.73

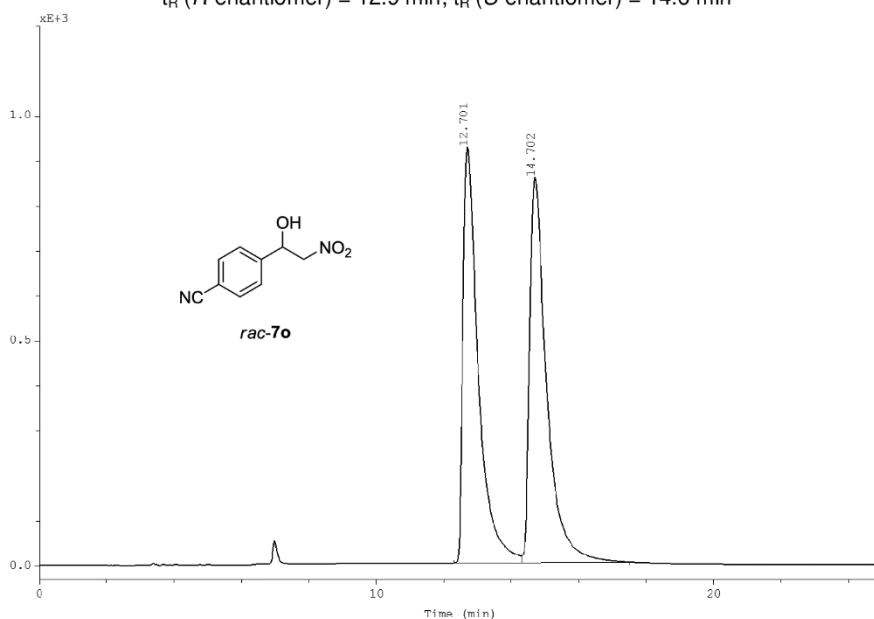


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	13.58	13.22	15.19	765.06	327.09	53.66	49.66
2	16.28	15.92	17.98	660.77	331.63	46.34	50.34

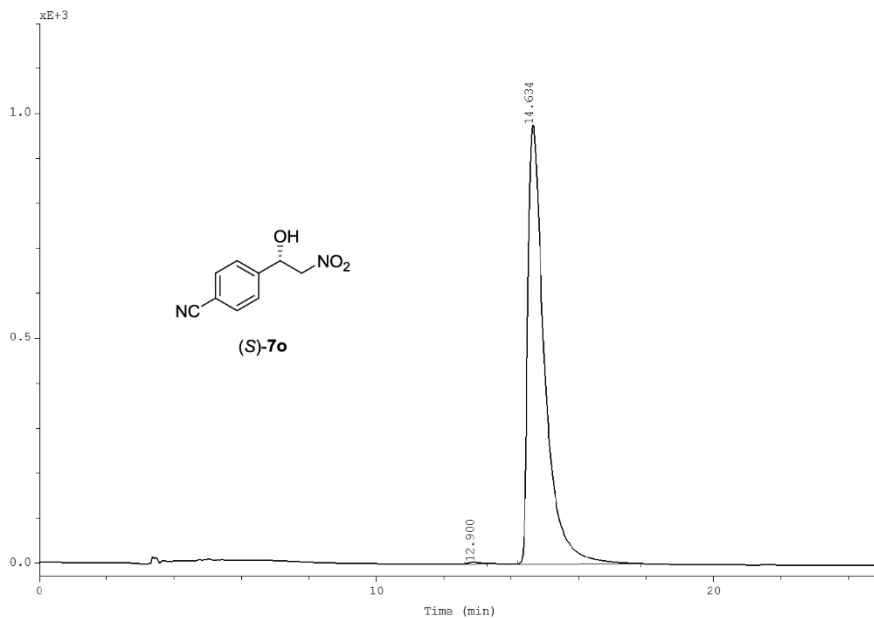


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	13.70	13.47	14.02	2.98	0.86	0.36	0.20
2	16.22	15.75	18.08	835.16	430.87	99.64	99.80

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 80:20, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 12.9 min; t_R (*S*-enantiomer) = 14.6 min

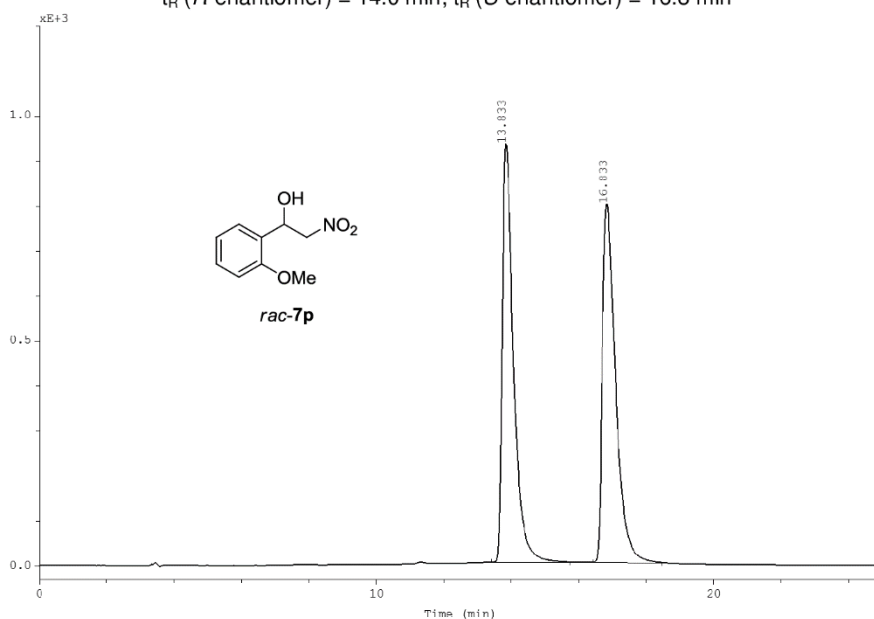


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	12.70	12.29	14.30	926.32	488.62	51.93	49.44
2	14.70	14.30	17.49	857.36	499.75	48.07	50.56

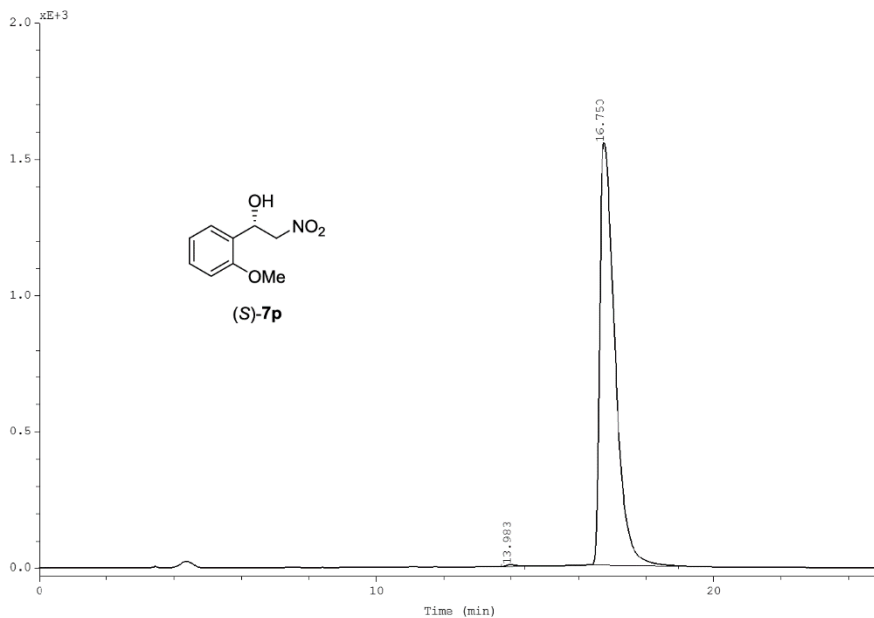


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	12.90	12.61	13.27	3.26	1.16	0.33	0.21
2	14.63	14.19	17.83	976.92	560.04	99.67	99.79

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 90:10, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 14.0 min; t_R (*S*-enantiomer) = 16.8 min

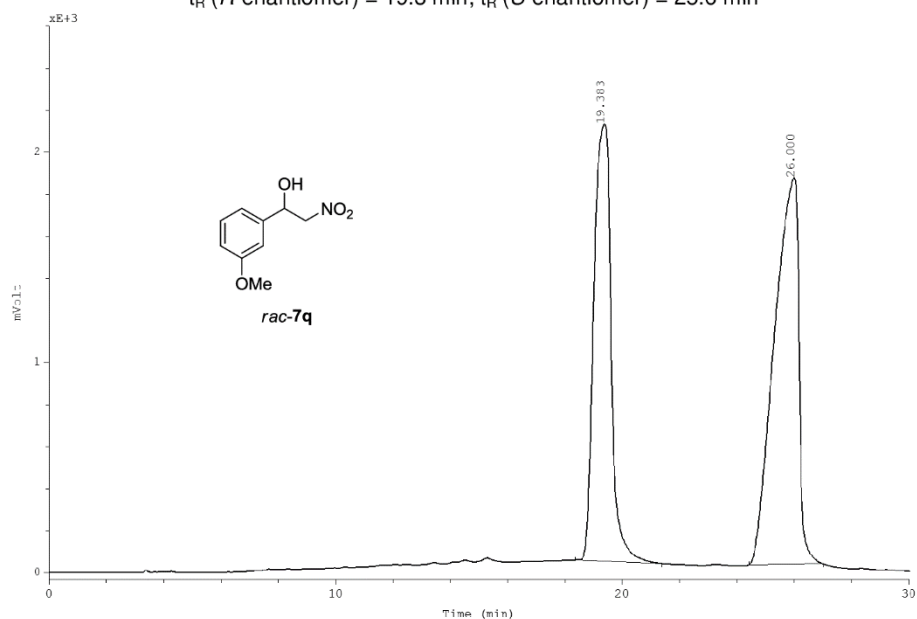


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	13.83	13.40	15.72	930.88	359.90	53.83	49.96
2	16.83	16.42	18.45	798.32	360.49	46.17	50.04

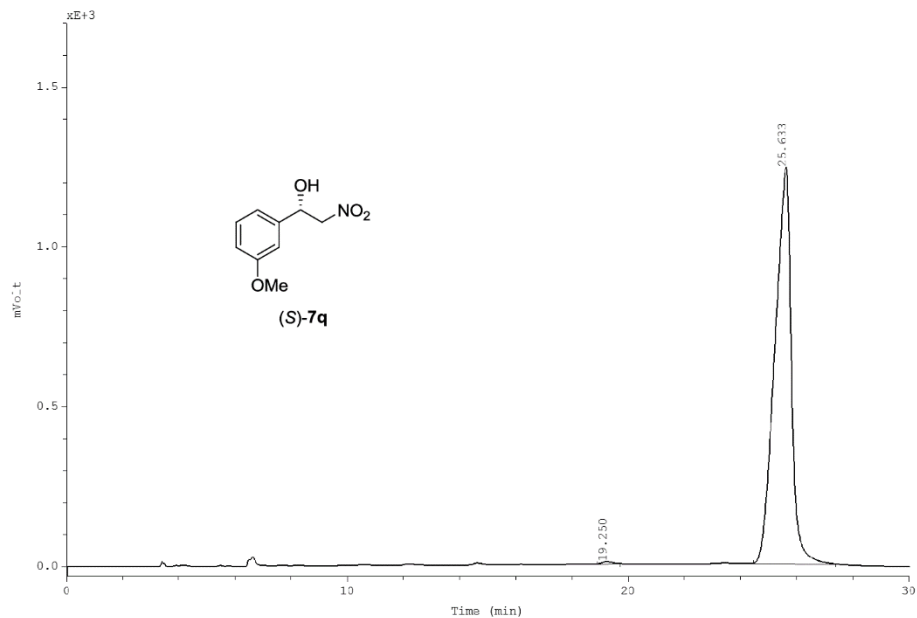


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	13.98	13.70	14.40	6.16	1.98	0.40	0.24
2	16.75	16.25	18.95	1551.47	812.47	99.60	99.76

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 85:15, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 19.3 min; t_R (*S*-enantiomer) = 25.6 min

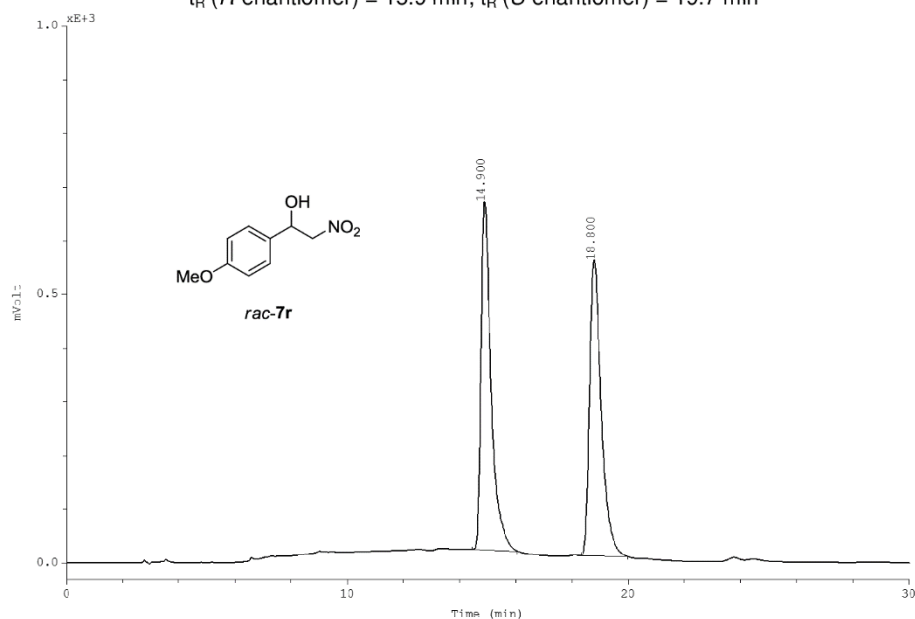


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	19.38	18.37	21.40	2079.65	1442.60	53.08	44.33
2	26.00	24.43	27.00	1838.34	1811.85	46.92	55.67

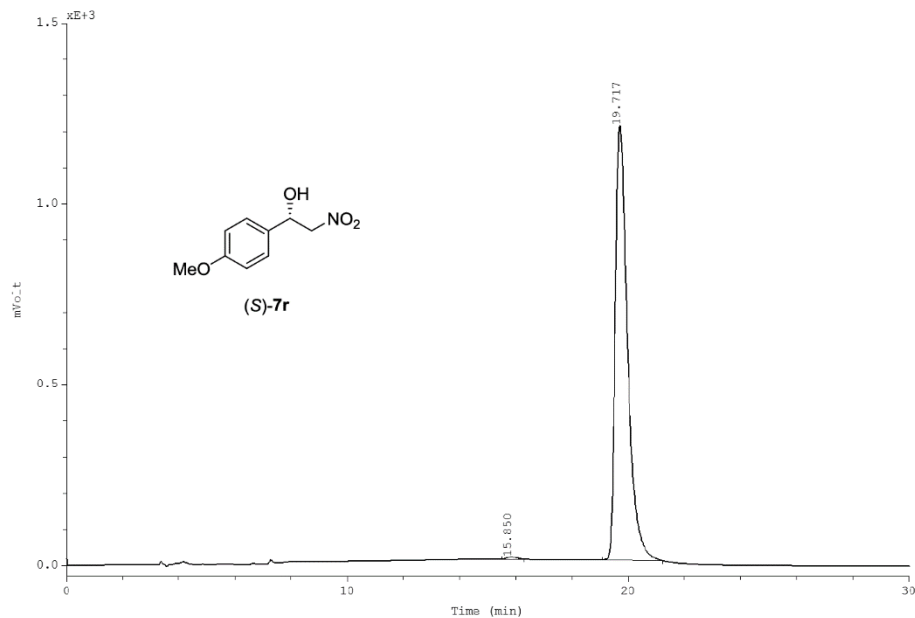


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	19.25	18.89	19.73	6.90	2.83	0.55	0.33
2	25.63	24.46	27.41	1240.99	848.65	99.45	99.67

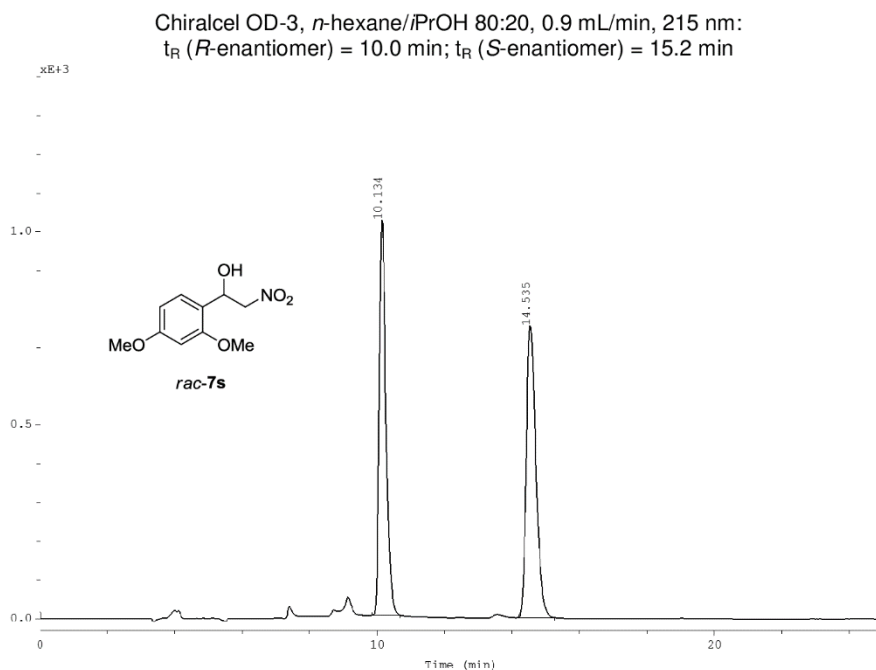
Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 85:15, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 15.9 min; t_R (*S*-enantiomer) = 19.7 min



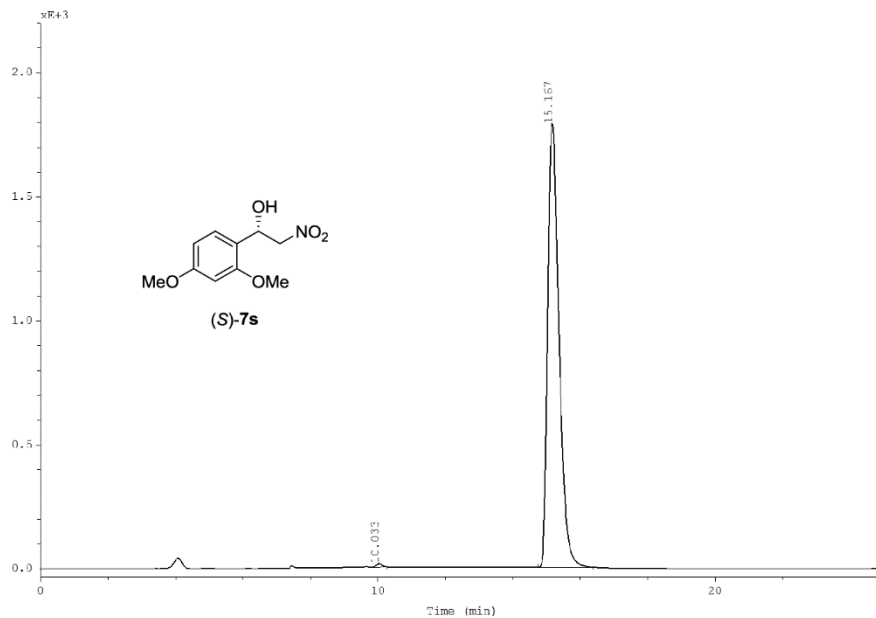
	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV _{0.1}]	Area [mV _{0.1} *min]	% Hight	% Area
1	14.90	14.45	16.05	647.93	270.08	54.07	50.51
2	18.80	18.35	19.98	550.39	264.57	45.93	49.49



	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV _{0.1}]	Area [mV _{0.1} *min]	% Hight	% Area
1	15.85	15.50	16.29	6.18	2.31	0.51	0.38
2	19.72	19.10	21.24	1201.58	607.87	99.49	99.62

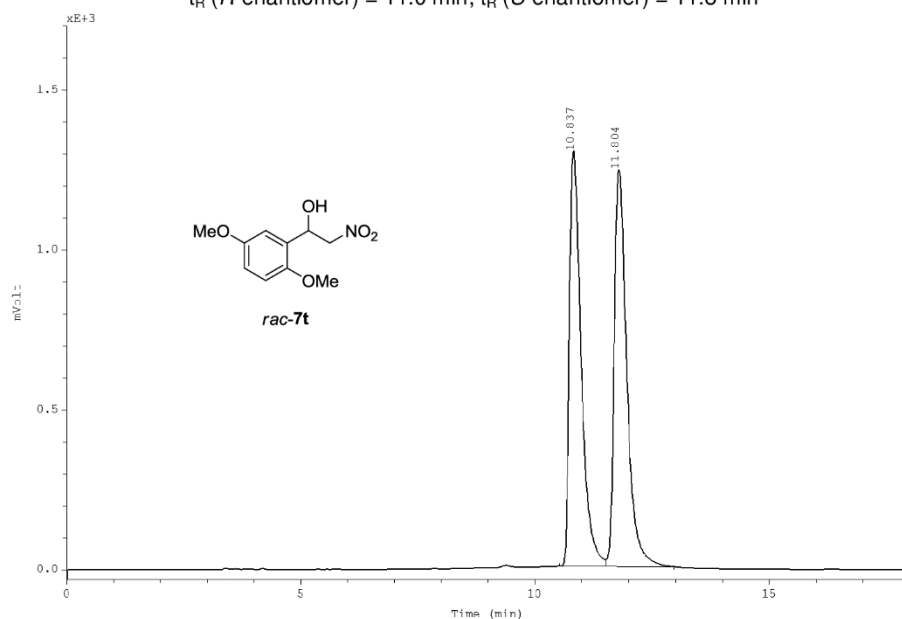


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV*min]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	10.13	9.85	10.67	1021.08	241.17	57.55	49.55
2	14.53	14.19	15.25	753.08	245.51	42.45	50.45

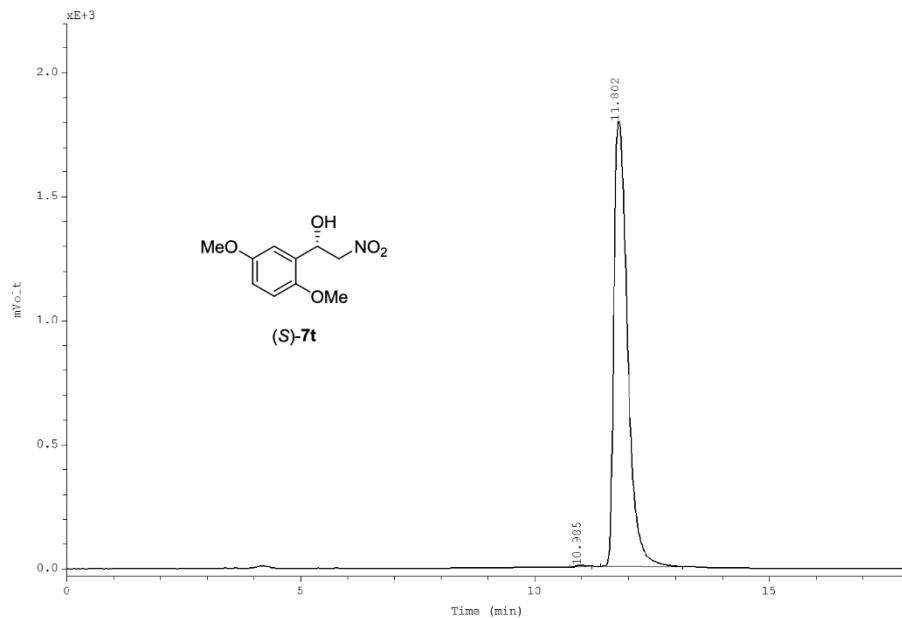


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV*min]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	10.03	9.87	10.27	12.70	2.55	0.71	0.37
2	15.17	14.75	16.39	1787.89	693.02	99.29	99.63

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 85:15, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 11.0 min; t_R (*S*-enantiomer) = 11.8 min

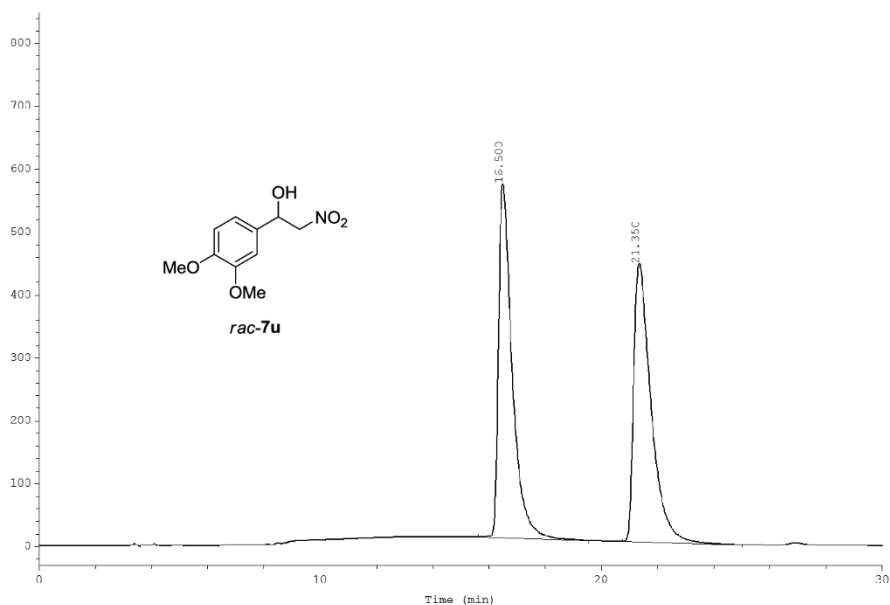


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mVolt]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	10.84	10.52	11.51	1298.70	376.34	51.14	49.35
2	11.80	11.51	12.97	1240.72	386.27	48.86	50.65

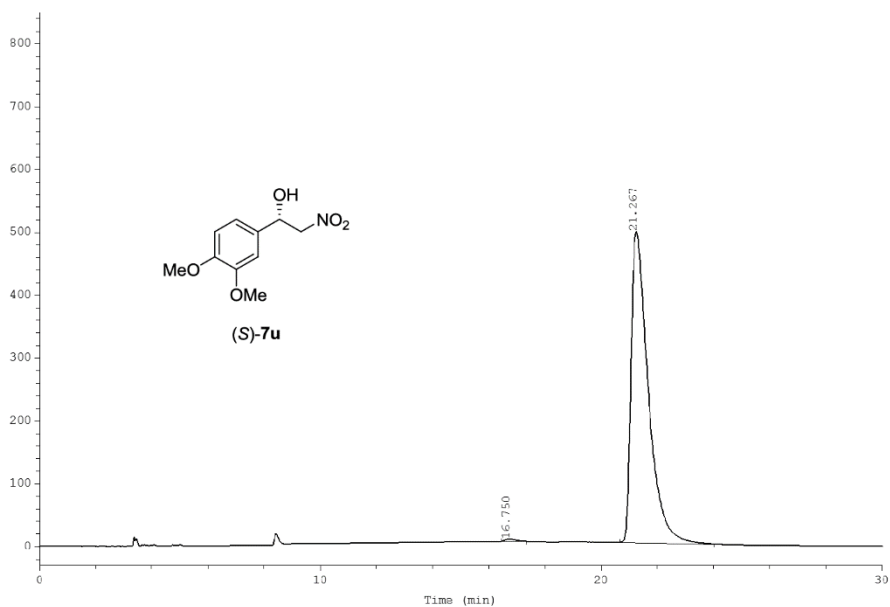


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mVolt]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	10.99	10.75	11.22	4.93	1.15	0.27	0.19
2	11.80	11.41	13.16	1795.31	604.90	99.73	99.81

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 80:20, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 16.8 min; t_R (*S*-enantiomer) = 21.3 min

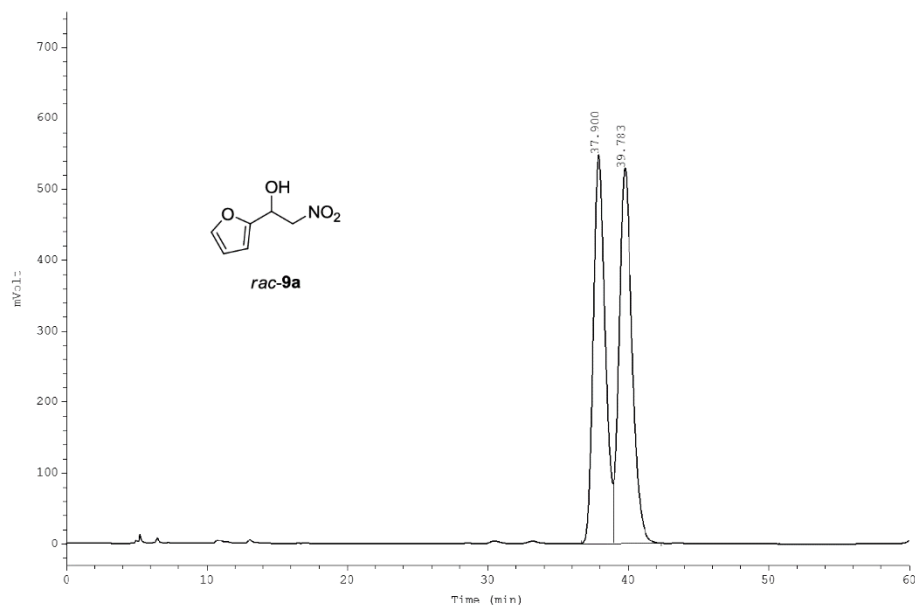


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	16.50	15.62	19.57	562.53	317.77	55.98	50.06
2	21.35	20.75	25.02	442.42	317.03	44.02	49.94

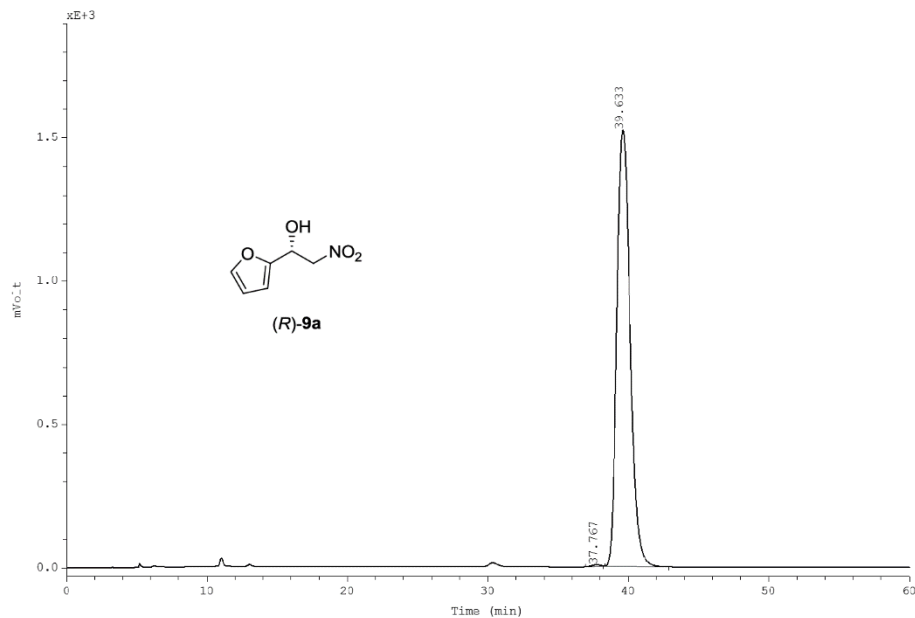


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	16.75	16.44	17.35	3.40	1.51	0.68	0.43
2	21.27	20.67	24.03	494.65	350.63	99.32	99.57

Chiralpak AD-H, *n*-hexane/*i*PrOH 95:5, 0.6 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 39.6 min; t_R (*S*-enantiomer) = 37.8 min

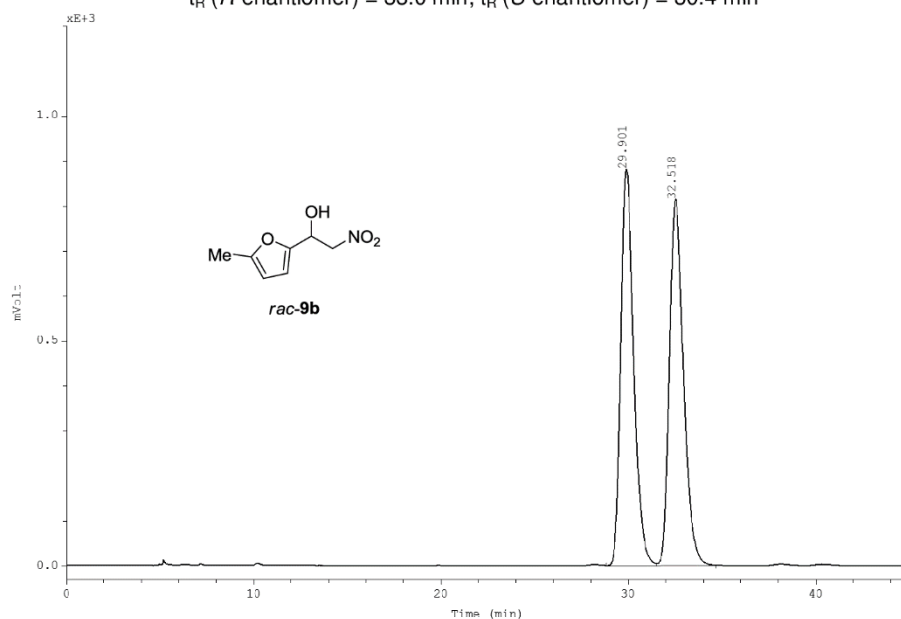


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	37.90	36.68	38.94	549.10	537.37	50.93	48.66
2	39.78	38.94	42.36	529.03	567.03	49.07	51.34

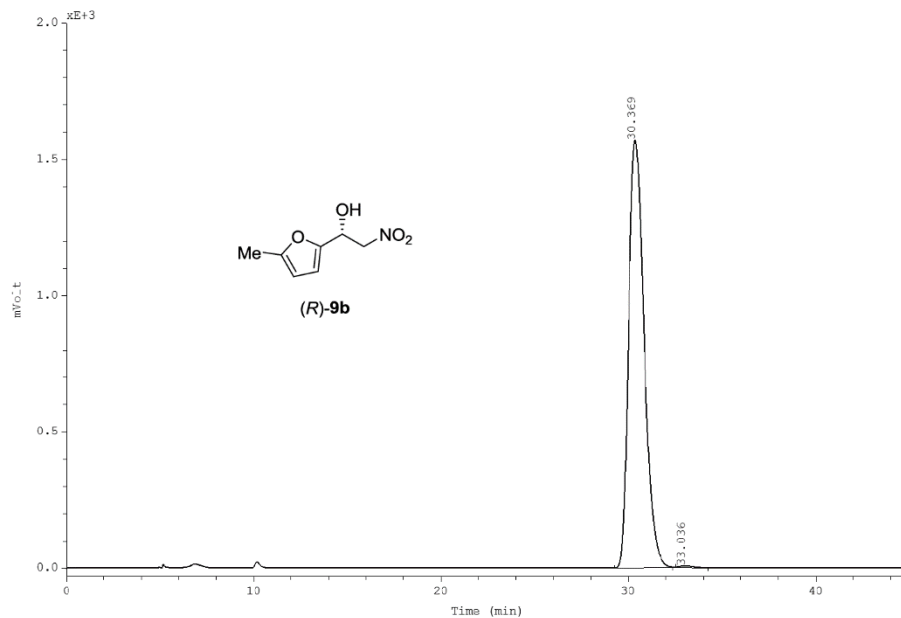


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	37.77	36.95	38.24	5.00	3.40	0.33	0.20
2	39.63	38.35	42.90	1521.85	1658.92	99.67	99.80

Chiralpak AD-H, *n*-hexane/*i*PrOH 95:5, 0.6 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 33.0 min; t_R (*S*-enantiomer) = 30.4 min

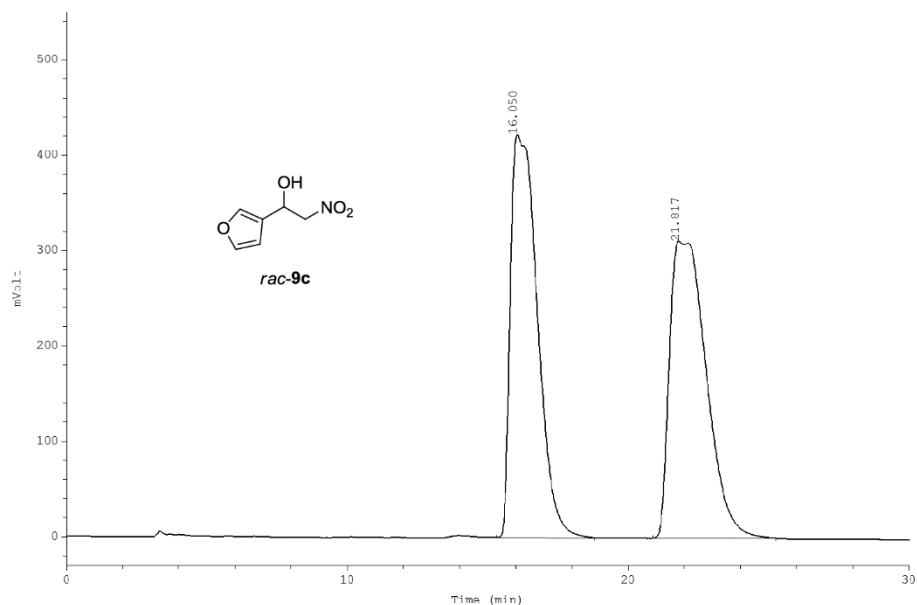


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mVolt]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	29.90	28.81	31.49	881.34	704.76	51.98	49.91
2	32.52	31.49	34.67	814.19	707.39	48.02	50.09

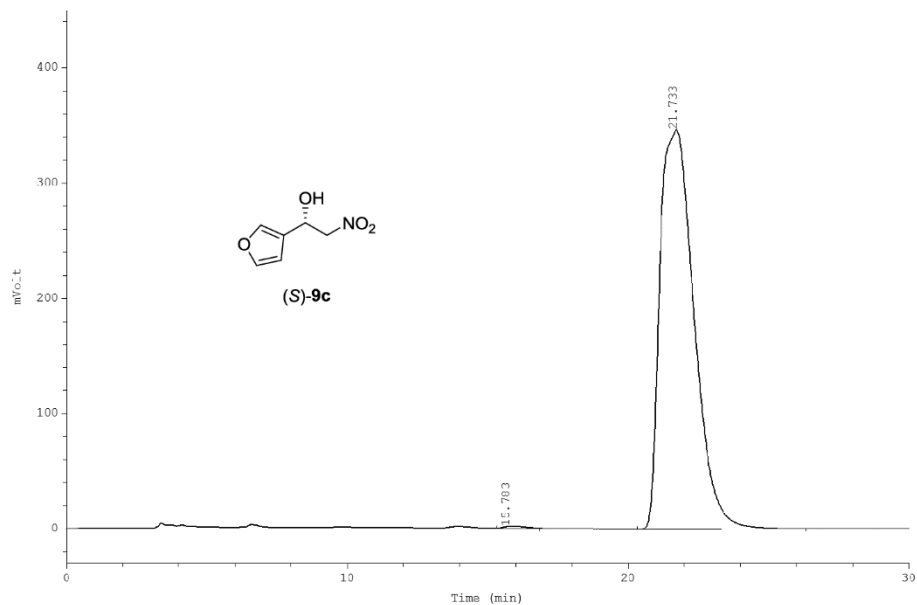


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mVolt]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	30.37	29.26	32.36	1567.98	1501.65	99.68	99.74
2	33.04	32.50	34.28	4.96	3.95	0.32	0.26

Chiralpak AD-H, *n*-hexane/*i*PrOH 90:10, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 15.8 min; t_R (*S*-enantiomer) = 21.7 min

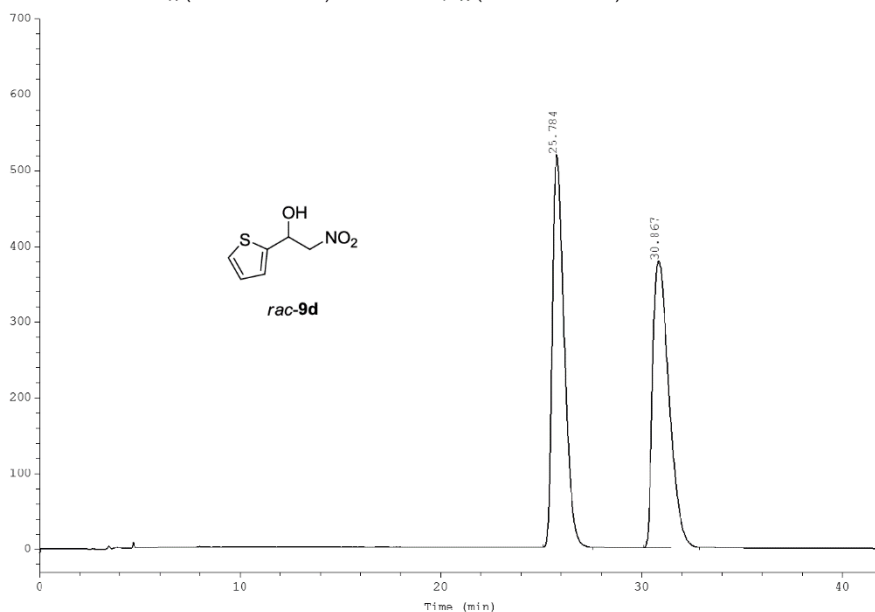


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	16.05	15.32	18.78	422.76	467.62	57.58	49.86
2	21.82	20.89	25.26	311.45	470.22	42.42	50.14

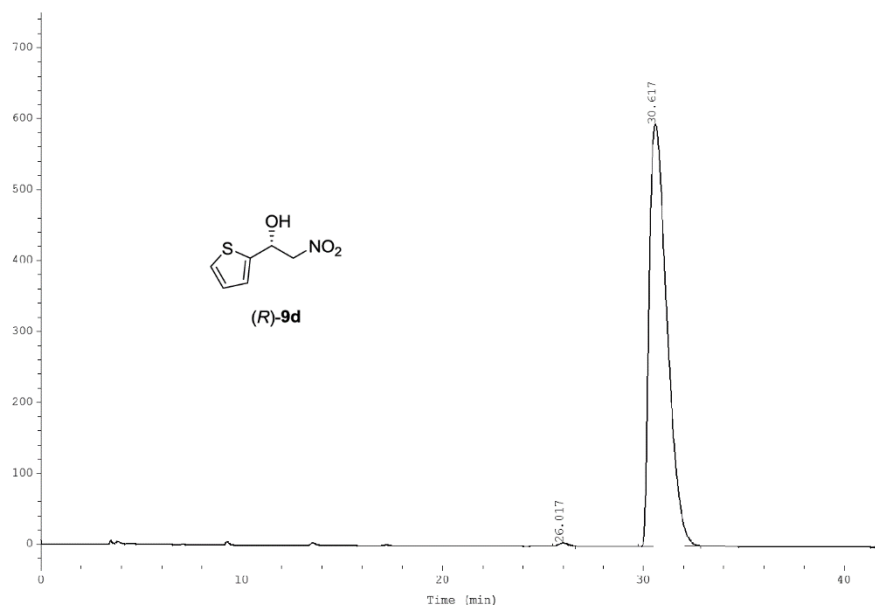


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	15.78	15.33	16.85	1.63	1.49	0.47	0.30
2	21.73	20.32	26.35	346.55	486.01	99.53	99.70

Chiralcel OJ-H, *n*-hexane/*i*PrOH 85:15, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 30.6 min; t_R (*S*-enantiomer) = 26.0 min

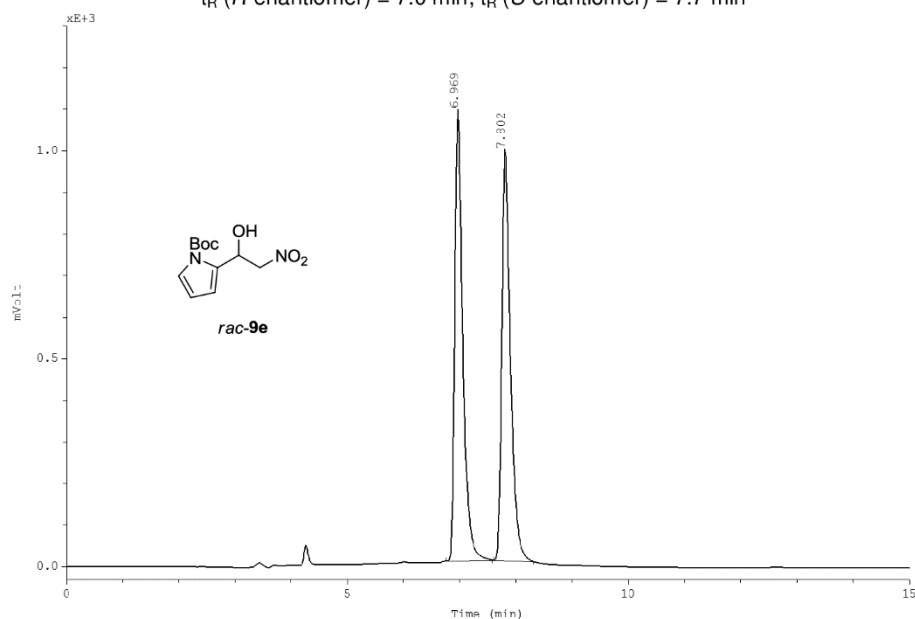


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	25.78	25.11	27.55	518.41	358.24	57.78	50.07
2	30.87	30.10	32.90	378.74	357.22	42.22	49.93

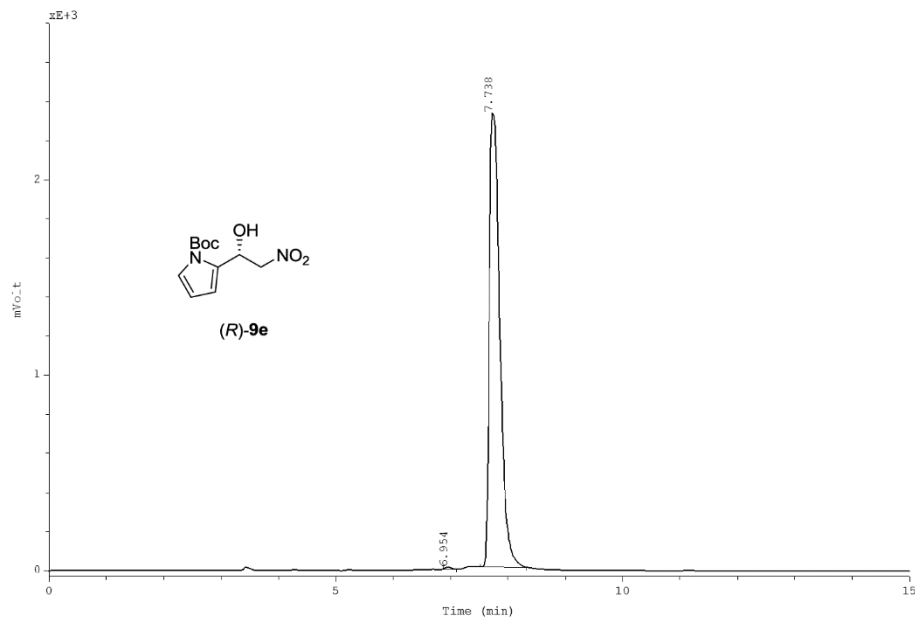


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	26.02	25.47	26.63	4.47	2.43	0.75	0.40
2	30.62	29.74	32.85	595.05	609.21	99.25	99.60

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 90:10, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 7.0 min; t_R (*S*-enantiomer) = 7.7 min

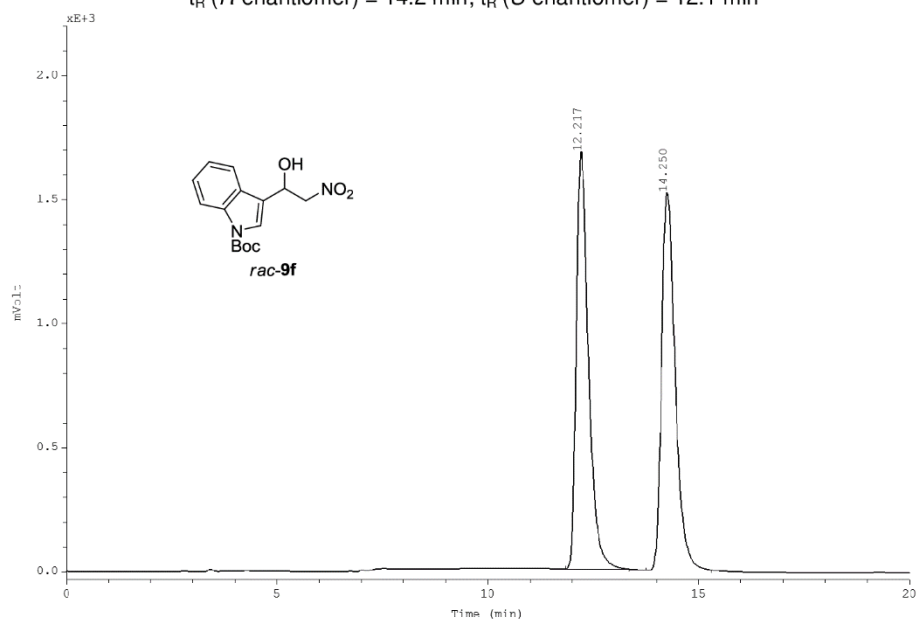


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	6.97	6.77	7.58	1086.31	183.21	52.32	50.30
2	7.80	7.60	8.31	990.06	181.02	47.68	49.70

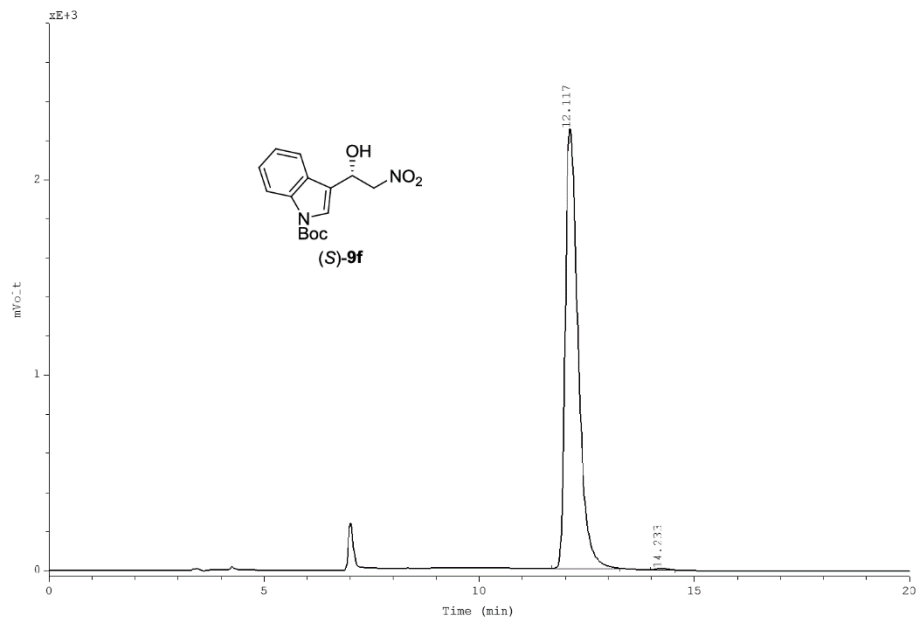


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	6.95	6.87	7.10	9.41	1.17	0.40	0.24
2	7.74	7.52	8.33	2321.72	495.29	99.60	99.76

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 90:10, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 14.2 min; t_R (*S*-enantiomer) = 12.1 min

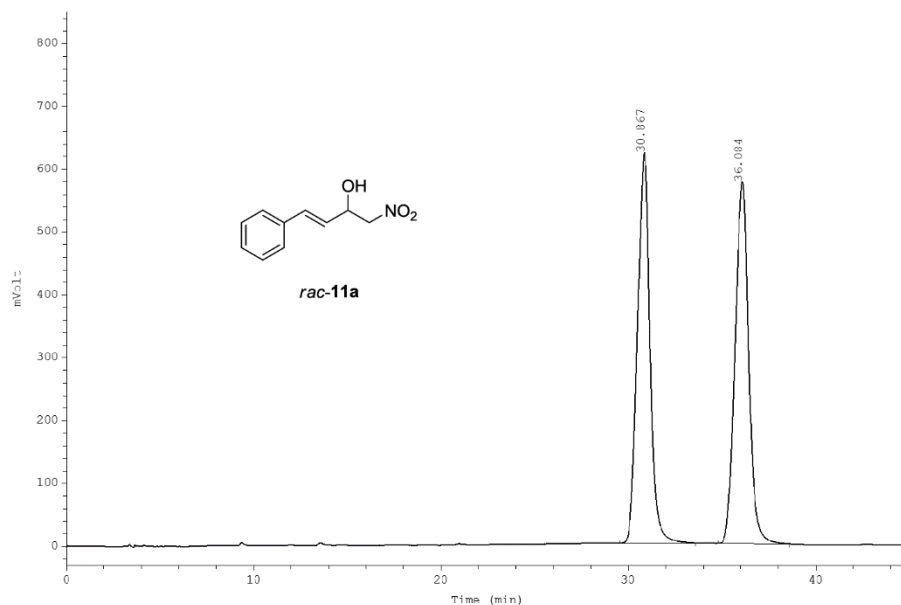


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	12.22	11.84	13.34	1682.54	565.18	52.47	49.94
2	14.25	13.77	15.30	1524.37	566.65	47.53	50.06

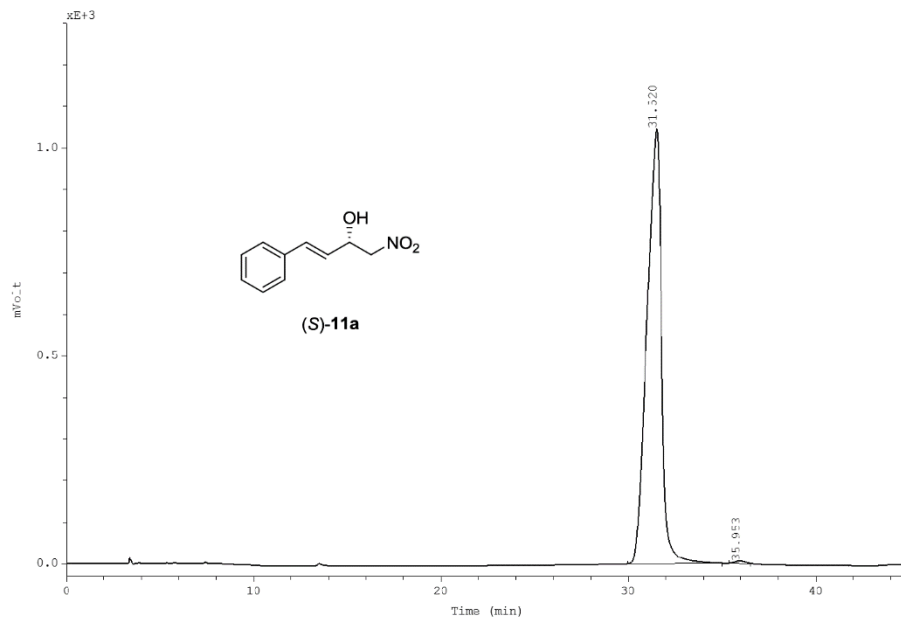


	Ret.time	Start	End	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[min]	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	12.12	11.70	13.27	2250.06	783.35	99.63	99.68
2	14.23	13.98	14.55	8.47	2.51	0.37	0.32

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 85:15, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 36.0 min; t_R (*S*-enantiomer) = 31.5 min

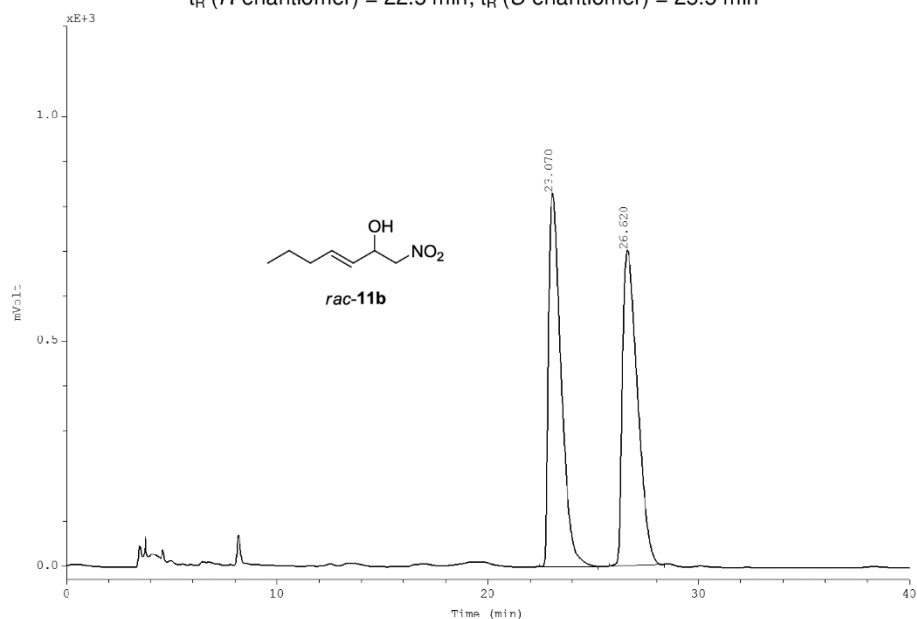


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	30.87	29.52	33.58	621.43	485.83	51.91	49.96
2	36.08	34.78	38.58	575.59	486.64	48.09	50.04

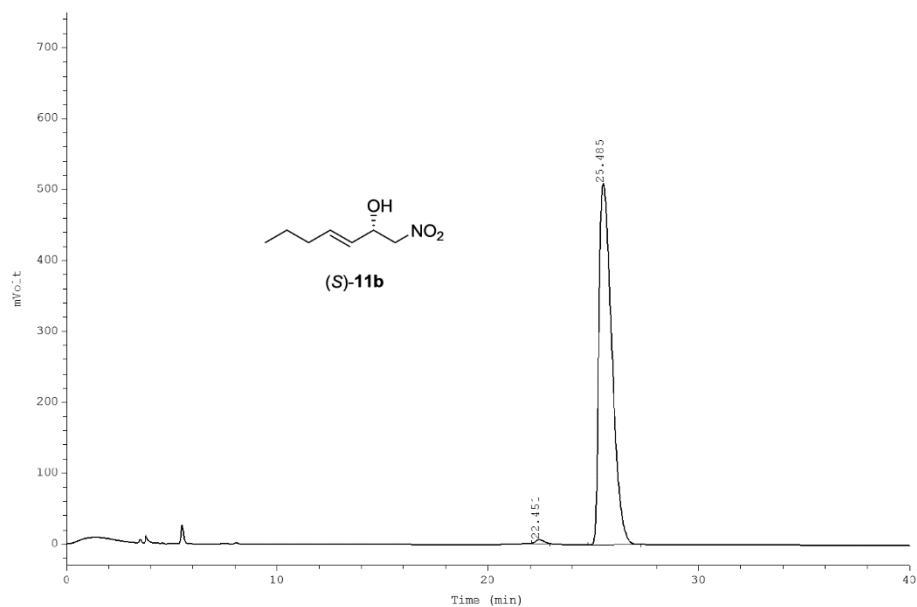


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	31.52	29.94	34.99	1045.52	934.68	99.48	99.65
2	35.95	35.38	36.52	5.44	3.33	0.52	0.35

Chiralcel OJ-H, *n*-hexane/*i*PrOH 97:3, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 22.5 min; t_R (*S*-enantiomer) = 25.5 min

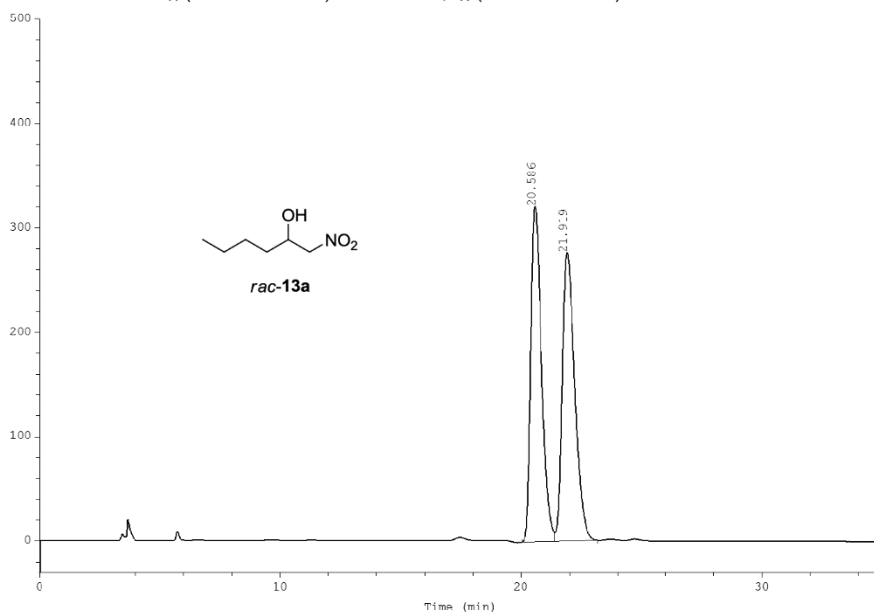


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV*min]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	23.07	22.46	25.22	830.90	580.25	54.23	50.12
2	26.62	25.76	28.38	701.41	577.57	45.77	49.88

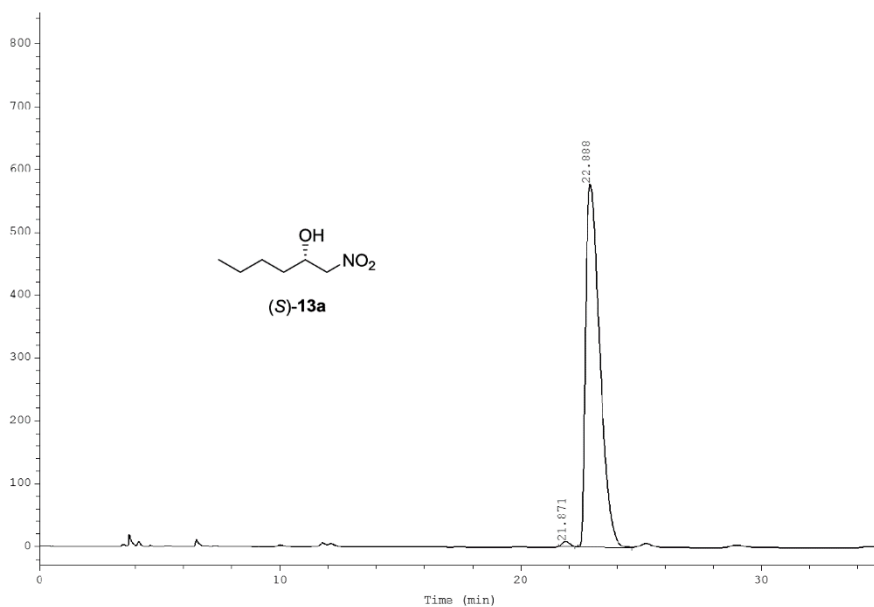


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV*min]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	22.45	22.07	22.93	4.99	2.26	0.97	0.63
2	25.49	24.74	27.26	509.37	358.45	99.03	99.37

Chiralcel OJ-H, *n*-hexane/*i*PrOH 97:3, 0.8 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 21.9 min; t_R (*S*-enantiomer) = 22.9 min

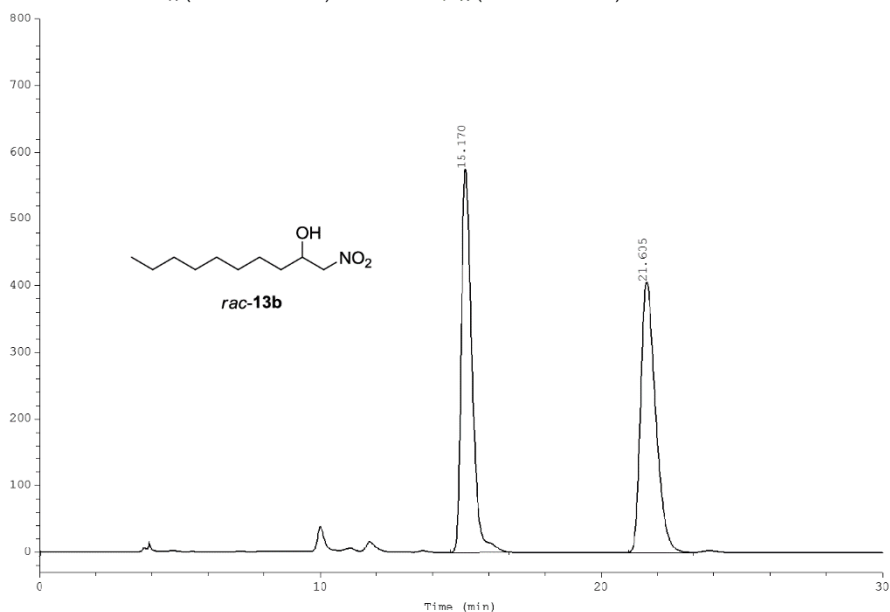


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	20.59	20.03	21.39	321.23	165.68	53.77	49.84
2	21.92	21.39	23.17	276.19	166.73	46.23	50.16

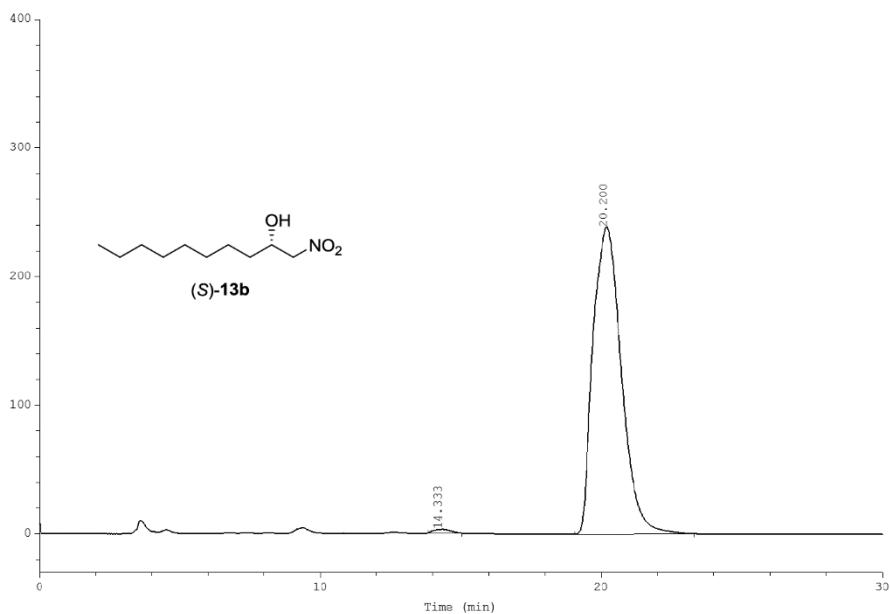


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	21.87	21.57	22.26	8.10	2.99	1.38	0.75
2	22.89	22.38	24.59	577.72	395.15	98.62	99.25

Chiralpak AD-H, *n*-hexane/*i*PrOH 95:5, 0.8 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 14.3 min; t_R (*S*-enantiomer) = 20.2 min

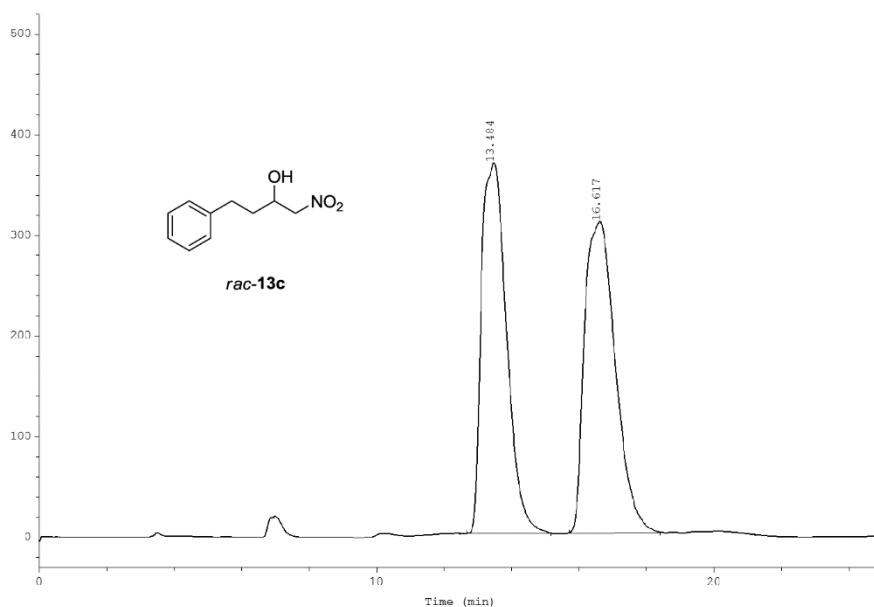


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	15.17	14.63	16.73	575.42	253.40	58.61	50.30
2	21.61	20.95	23.25	406.28	250.38	41.39	49.70

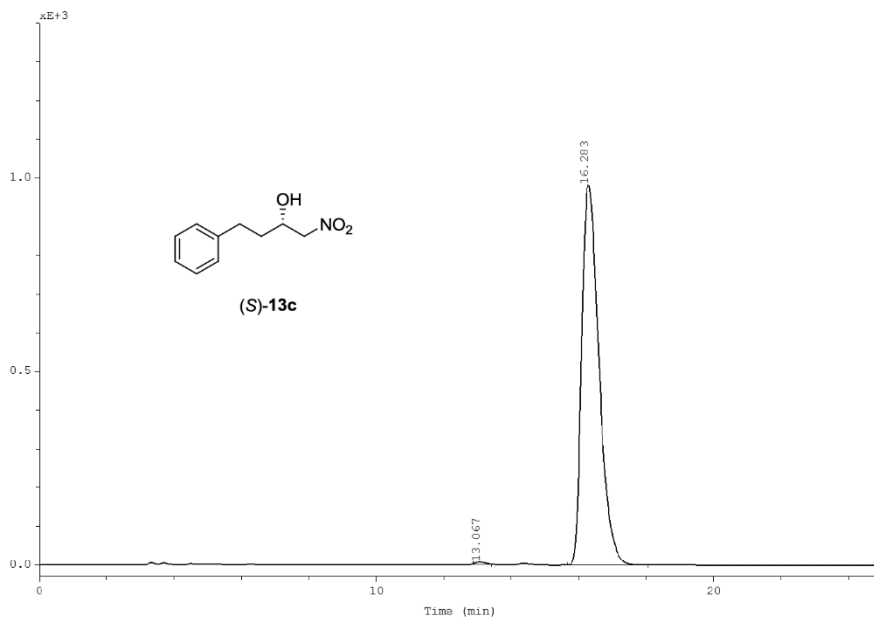


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	14.33	13.82	15.03	2.80	1.96	1.16	0.70
2	20.20	19.06	23.30	238.45	278.10	98.84	99.30

Chiralpak AD-H, *n*-hexane/*i*PrOH 90:10, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 13.1 min; t_R (*S*-enantiomer) = 16.3 min

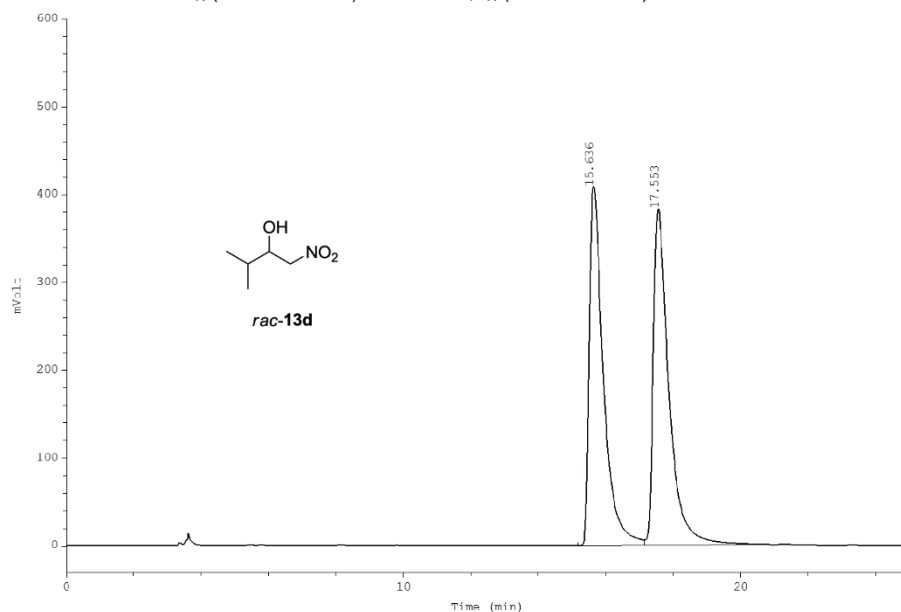


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	13.48	12.67	15.16	368.44	316.71	54.32	49.22
2	16.62	15.70	18.40	309.79	326.70	45.68	50.78

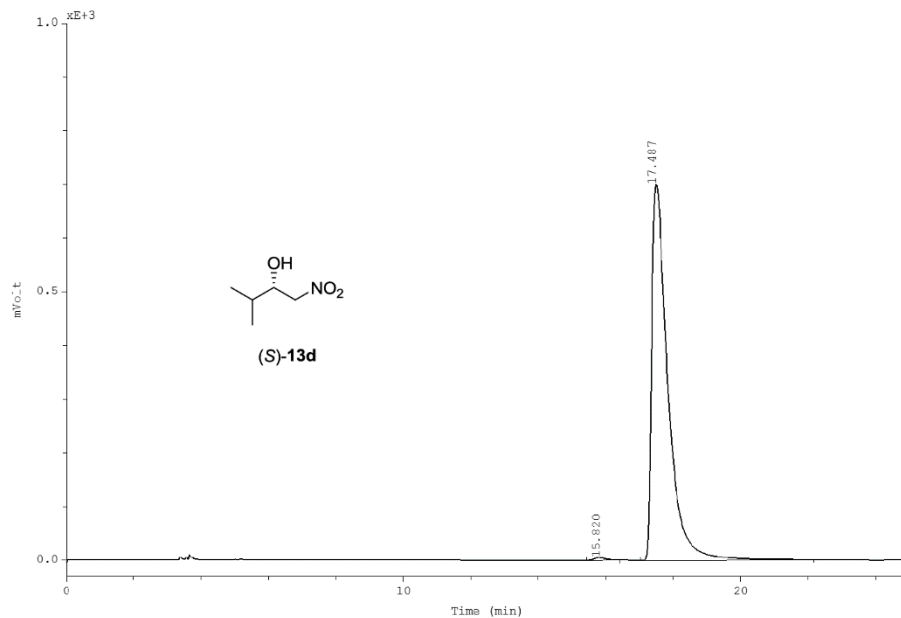


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	13.07	12.85	13.40	5.26	1.60	0.53	0.27
2	16.28	15.66	18.04	983.87	584.21	99.47	99.73

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 97:3, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 15.8 min; t_R (*S*-enantiomer) = 17.5 min

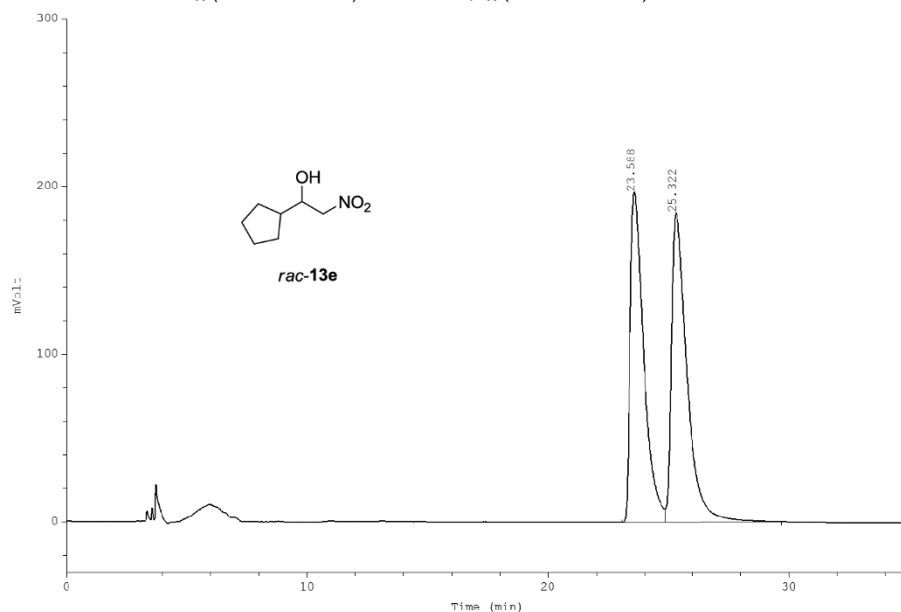


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	15.64	15.16	17.13	408.93	198.55	51.68	49.29
2	17.55	17.13	20.40	382.40	204.27	48.32	50.71

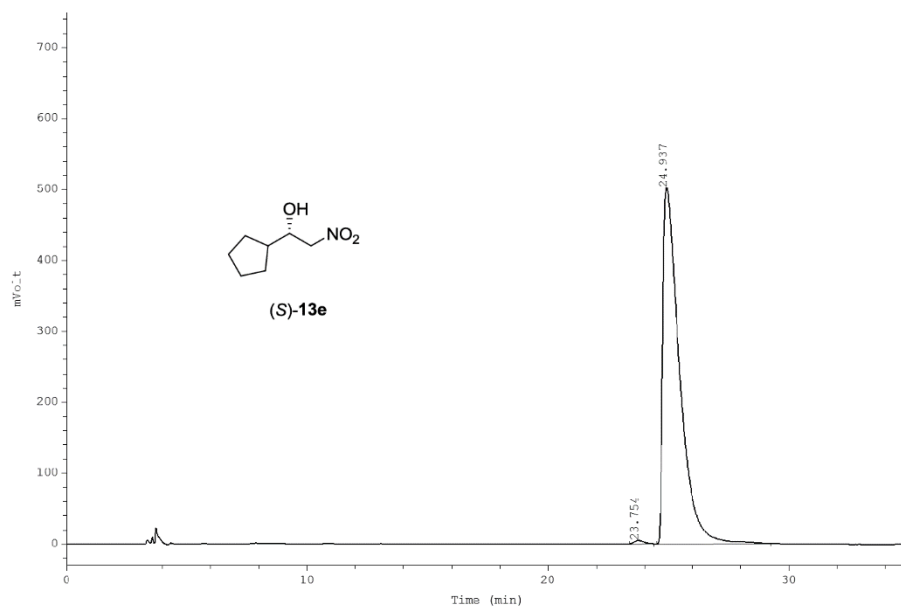


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	15.82	15.42	16.41	4.62	1.80	0.66	0.46
2	17.49	17.03	22.15	700.05	387.99	99.34	99.54

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 98:2, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 23.8 min; t_R (*S*-enantiomer) = 24.9 min

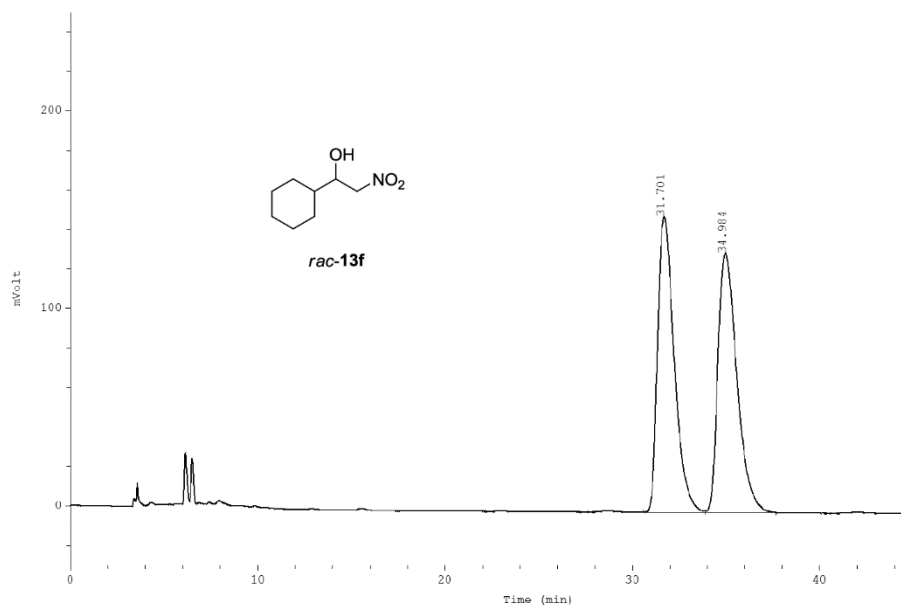


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	23.59	23.07	24.85	197.21	128.56	51.64	48.22
2	25.32	24.85	29.67	184.70	138.07	48.36	51.78

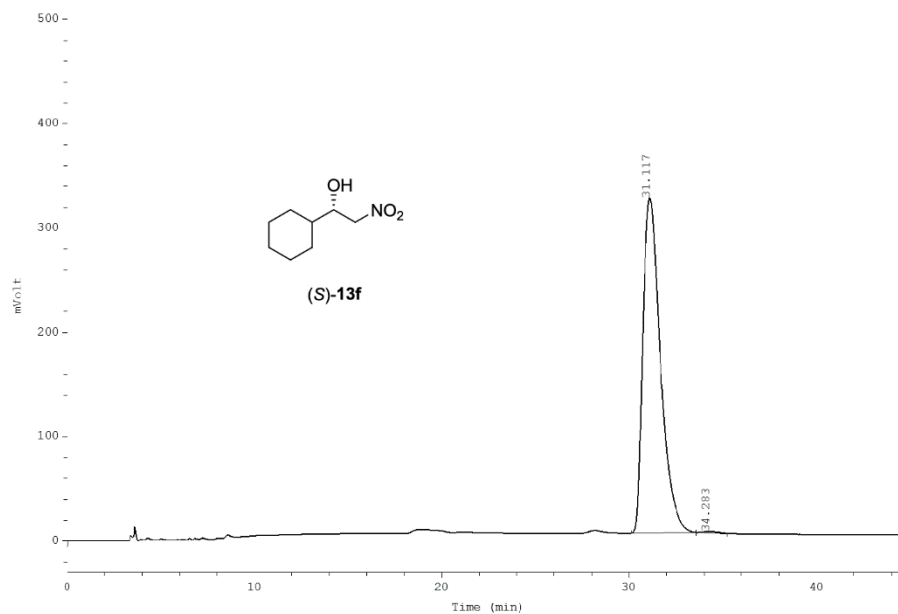


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	23.75	23.39	24.38	4.75	2.26	0.94	0.56
2	24.94	24.49	29.25	502.62	402.83	99.06	99.44

Chiralpak AD-H, *n*-hexane/EtOH 95:5, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 34.3 min; t_R (*S*-enantiomer) = 31.1 min

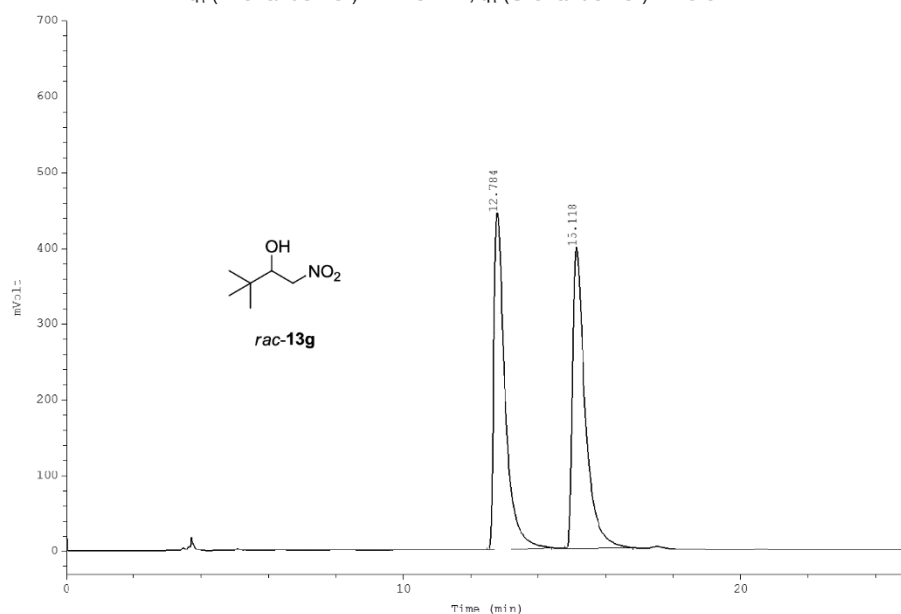


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mVolt]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	31.70	30.62	33.89	149.54	154.21	53.28	50.01
2	34.98	33.89	37.65	131.14	154.14	46.72	49.99

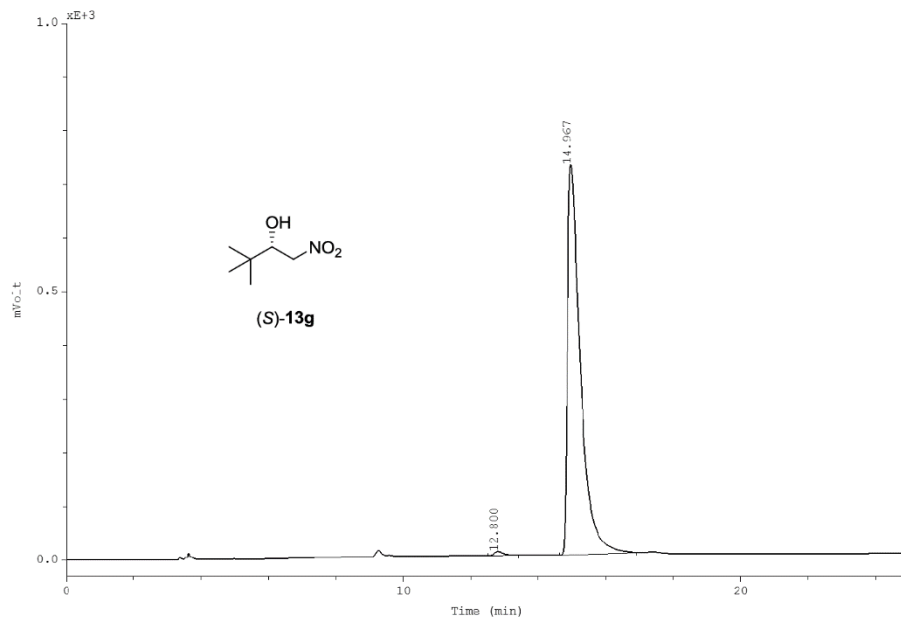


	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mVolt]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	31.12	30.13	33.59	320.98	349.59	99.62	99.70
2	34.28	33.59	35.23	1.23	1.05	0.38	0.30

Chiralcel OD-3, *n*-hexane/*i*PrOH 97:3, 0.9 mL/min, 215 nm:
 t_R (*R*-enantiomer) = 12.8 min; t_R (*S*-enantiomer) = 15.0 min



	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	12.78	12.46	14.40	444.95	169.74	52.80	49.77
2	15.12	14.76	16.80	397.69	171.30	47.20	50.23



	Ret.time [min]	Start [min]	End [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	12.80	12.49	13.40	7.22	2.22	0.98	0.68
2	14.97	14.61	16.92	726.51	322.98	99.02	99.32

7.3 Evaluation of 5-*cis*-Substituted Prolinamines as Ligands in Enantioselective, Copper-Catalyzed Henry Reactions

Evaluation of 5-*cis*-Substituted Prolinamines as Ligands in Enantioselective, Copper-Catalyzed Henry Reactions

Johannes Kaldun, Felix Prause, Dagmar Scharnagel, Frederik Freitag, and Matthias Breuning^{*,[a]}

Dedicated to Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Gerhard Bringmann on the occasion of his 65th birthday.

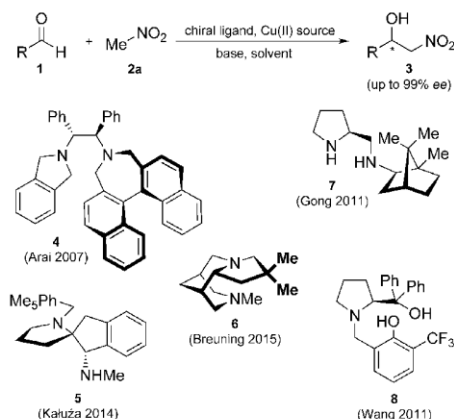
The development of a new catalytic system for enantioselective Henry reactions, which permits superb 99% *ee* with a broad variety of aldehydes, is presented. In-depth structure–selectivity investigations with 33 5-*cis*-substituted prolinamines, prepared from methyl Boc-L-pyroglytamate, revealed that an aromatic or sterically demanding aliphatic substituent in 5-*cis* position is crucial for high levels of stereocontrol, while bulkier substituents at the nitrogen atoms diminish both, enantio-

lectivities and reaction rates. The scope of the prime catalyst was expanded to gram-scale and diastereomeric Henry reactions (up to 84:16 *dr*, 99% *ee*). In the course of mechanistic studies, it was proven that the resulting β -nitro alcohols are configurationally stable under the reaction conditions. In addition, competition experiments were used to determine the relative reaction rates of some of the prolinamine-modified catalysts.

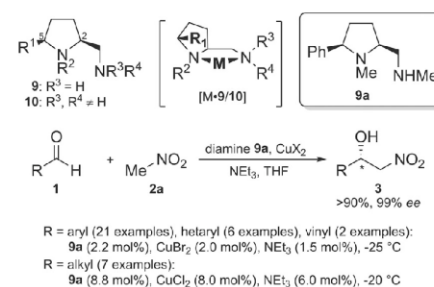
Introduction

The enantioselective Henry (nitro aldol) reaction^[1] has drawn much attention as an asymmetric carbon–carbon bond forming reaction,^[2] which triggered the development of many efficient catalytic systems based on heterobimetal^[3] and transition-metal^[4–6] complexes.^[7] Chirally modified copper complexes received particular interest because of the wide structural variability of successful ligands, among them diamines, amino alcohols, amino imines, amino pyridines, imino pyridines, Schiff bases, box-type ligands, and salen-type ligands.^[5,6,8,9] Examples of diamines (4–7)^[5a,b,8a] and ligands containing the proline motif (7, 8)^[5j,m] that permit 99% *ee* in the addition of nitromethane (2a) to at least one aldehyde substrate 1 are shown in Scheme 1. Notably, Gong's ligand 7,^[5j] which belongs to the most potent ones for this reaction, combines both structural features.

As part of our ongoing work on conformationally rigid diamines^[8,10] and encouraged by the stereodiscriminating power of 7, we became interested in prolinamines of general type 9 and 10 (Scheme 2),^[11] which possess, as compared to other proline-derived ligands, an additional substituent R¹ in 5-*cis* position. Upon chelation of a metal M, a bicyclic complex [M-9/10] will be formed with the substituent R¹ shielding the upper left face, which might permit enhanced levels of stereocontrol in asymmetric transformations. This assumption was recently corroborated by copper-catalyzed, enantioselective Henry reac-



Scheme 1. The enantioselective, copper-catalyzed Henry reaction and a selection of diamine (4–7)^[5a,b,8a] and proline-derived (7,8)^[5j,m] ligands that give 99% *ee* with at least one aldehyde substrate.



Scheme 2. The proline-derived diamines 9 and 10, their metal complexes [M-9/10], and enantioselective, copper-catalyzed Henry reactions in the presence of the chiral diamine 9a.^[9]

[a] J. Kaldun, F. Prause, D. Scharnagel, F. Freitag, Prof. M. Breuning
Organic Chemistry Laboratory
University of Bayreuth
Universitätsstraße 30, 95447 Bayreuth (Germany)
E-mail: Matthias.Breuning@uni-bayreuth.de

Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under <http://dx.doi.org/10.1002/cctc.201600240>.

tions of nitromethane (**2a**) with a series of aromatic, heteroaromatic, vinylic, and aliphatic aldehydes **1**.^[9,12] The CuCl₂ and CuBr₂ complexes of the simple prolinamine **9a** (R¹=Ph; R², R⁴=Me; R³=H) provided the corresponding β-nitro alcohols **3** with superb, as yet unrivalled 99% *ee* in all cases (36 examples). Herein we present the development of the catalytic system CuX₂·**9a**, whose optimization included in-depth structure-enantioselectivity investigations with more than 30 diamines of types **9** and **10**. In addition, further studies on the substrate scope, some mechanistic investigations on the origin of the excellent enantioselectivities reached, and the preparation of the new diamines used in this study are described.

Results and Discussion

Synthesis of the prolinamines

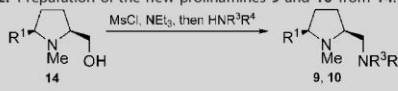
A fast and variable access to prolinamines of type **9** and **10** was essential for the extensive ligand screening planned. We recently developed several routes to this class of diamines that all start from commercially available methyl Boc-L-pyrroglutamate (**11**), but differ in the order of introduction of the substituents R¹–R⁴, thus permitting a maximum of flexibility.^[11] The new prolinamines used in this study were prepared with focus on a late-stage installation of the exocyclic amino function NR³R⁴, which is most easily achieved by hydroxy–amine exchange on the stage of the prolinol precursors **14**.

The substituent R¹ in 5-*cis* position was attached by chemoselective Grignard addition to the pyrrolidine carbonyl group in **11** and reductive cyclization of the resulting β-amino ketones **12** (Table 1). In accordance with earlier results,^[11] the yield of the initial addition step strongly depended on the steric hindrance of the Grignard reagent. Good 78% were reached with 3,5-Me₂PhMgBr, whereas just mediocre 37% and 31% were obtained with the more bulky secondary alkyl Grignards *c*PentMgBr and *c*HexMgCl, respectively. The aliphatic β-amino ketones **12a** and **12b** were directly cyclized to the corresponding prolines **13a** and **13b** by using NaBH(OAc)₃ as the reductant, whereas ring closure of the aromatic derivative

12c required a deprotection–reductive cyclization–reprotection sequence.^[11] The *cis* diastereoselectivity was high in cyclizations (*dr* > 90:10). Final exhaustive reduction with LAH in refluxing THF afforded the prolinol intermediates **14a–c** in 91–95% yield.

The alcohols **14a–c** thus prepared and the known derivatives **14d** (R¹=Me)^[11] and **14e** (R¹=Ph)^[9] were converted into the prolinamines **9** and **10** by mesylation of the hydroxy function and subsequent amination with an excess of the respective amine HNR³R⁴ (Table 2). The conversions of these reactions were good,^[13] but the high polarity of the resulting diamines led to, in part, significant losses during column chromatographic purification, thus lowering the isolated yields to 50–76%.

Table 2. Preparation of the new prolinamines **9** and **10** from **14**.

					
Entry	14	R ¹	9, 10	NR ³ R ⁴	Yield [%] ^[a]
1	a	<i>c</i> Pent	9b	NHMe	54
2	b	<i>c</i> Hex	9c	NHMe	56
3	c	3,5-Me ₂ Ph	9d	NHMe	76
4 ^[b]	d	Me	9e	NHMe	52 ^[c]
5 ^[d]	e	Ph	9f	NHAc	78 ^[c]
6 ^[d]	e	Ph	9g	NHMs	80 ^[c]
7	e	Ph	9h	NH(CH ₂) ₂ OH	50
8	e	Ph	9i	NH(CH ₂) ₂ OMe	73
9	a	<i>c</i> Pent	10a	NMe ₂	57
10	b	<i>c</i> Hex	10b	NMe ₂	57
11	c	3,5-Me ₂ Ph	10c	NMe ₂	73

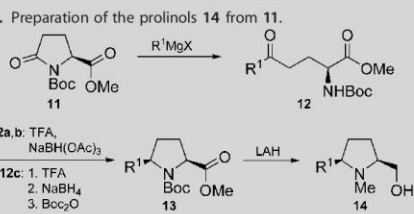
[a] Isolated yield. [b] Two-step sequence: 1. MsCl, NEt₃, then HN(Me)Bn; 2. H₂, Pd(OH)₂/C. [c] Yield over two steps. [d] Two-step sequence: 1. MsCl, NEt₃, then NH₃·MeOH (85%)^[11] 2. for **9f**: Ac₂O, NEt₃; for **9g**: MsCl, NEt₃.

Notably, the direct preparation of **9e** (R¹=Me, NR³R⁴=NHMe, Table 2 entry 4) from **14d** by using the standard procedure, mesylation and amination with methylamine, failed. The pronounced volatility of the product made a removal of a higher boiling solvent such as MeOH, which was required as co-eluent in the chromatography of **9e**, practically impossible. We circumvented this problem by amination of **14d** with benzylmethylamine, giving the less polar and less volatile *N*-benzyl derivative of **9e**, which could be purified. Hydrogenolytic debenzilation under acidic conditions, basic extraction into Et₂O, and careful evaporation delivered **9e** in high purity and acceptable 52% yield over two steps. Finally, the amides **9f** and **9g** were synthesized by a two-step sequence (entries 5 and 6). Amination of **14e** with ammonia afforded the corresponding primary amine,^[11] which was converted into **9f** and **9g** by *N*-acetylation and *N*-mesylation, respectively.

Optimization of the catalytic system

All enantioselective Henry reactions were performed under an argon atmosphere in a well-tempered cooling bath. In the case

Table 1. Preparation of the prolinols **14** from **11**.

				
Entry	R ¹	Yield of 12 ^[a] [%]	Yield of 13 ^[a] [%]	Yield of 14 ^[a] [%]
1	<i>c</i> Pent	37 (12a)	90 (13a)	92 (14a)
2	<i>c</i> Hex	31 (12b)	70 (13b)	95 (14b)
3	3,5-Me ₂ Ph	78 (12c)	59 (13c) ^[b]	91 (14c)

[a] Isolated yield. [b] 93:7 mixture of **13c** and its C5-epimer.

Table 3. First structure–selectivity investigations: optimization of the substituents R¹–R⁴.^[a]

Entry	Diamine	R ¹	R ²	NR ³ R ⁴	t [h]	Yield [%] ^[b]	ee [%] ^[c]	Configuration ^[d]
1	10d	H	Me	NMe ₂	24	99	71	<i>R</i>
2	10e	Me	Me	NMe ₂	18	93	23	<i>S</i>
3	10f	Bn	Me	NMe ₂	24	99	13	<i>S</i>
4	10g	<i>i</i> Pr	Me	NMe ₂	40	99	84	<i>S</i>
5	10a	<i>c</i> Pent	Me	NMe ₂	18	95	87	<i>S</i>
6	10b	<i>c</i> Hex	Me	NMe ₂	18	93	88	<i>S</i>
7	10h	Ph	Me	NMe ₂	20	95	84	<i>S</i>
8	10i	4-MeOPh	Me	NMe ₂	24	99	83	<i>S</i>
9	10j	3,5-(CF ₃) ₂ Ph	Me	NMe ₂	24	93	88	<i>S</i>
10	10c	3,5-Me ₂ Ph	Me	NMe ₂	18	92	90	<i>S</i>
11	10k	1-naphthyl	Me	NMe ₂	24	72	87	<i>S</i>
12	10l	Ph	Me	N(Me) <i>t</i> Bu	48	0	–	–
13	10m	Ph	Me	pyrrolidinyl	40	99	94	<i>S</i>
14	9a	Ph	Me	NHMe	19	99	98	<i>S</i>
15	9j	Ph	Me	NHEt	48	70	98	<i>S</i>
16	9k	Ph	Me	NH <i>i</i> Pr	48	50	85	<i>S</i>
17	9l	Ph	Me	NH <i>t</i> Bu	48	25	30	<i>S</i>
18	9m	Ph	Me	NHPh	48	0	–	–
19	9f	Ph	Me	NHAc	24	0	–	–
20	9g	Ph	Me	NHMs	24	0	–	–
21	9h	Ph	Me	NH(CH ₂) ₂ OH	40	35	84	<i>S</i>
22	9i	Ph	Me	NH(CH ₂) ₂ OMe	40	34	95	<i>S</i>
23	9n	Ph	Me	NH ₂	48	28	93	<i>S</i>
24	9o	Ph	H	NHMe	113	23	77	<i>S</i>
25	9p	Ph	Et	NHMe	40	99	98	<i>S</i>
26	9q	Ph	Bn	NHMe	40	32	90	<i>S</i>
27	9r	Ph	<i>i</i> Pr	NHMe	24	0	–	–

[a] Performed on a 1 mmol scale in MeOH (600 μ L) and MeNO₂ (600 μ L). [b] Isolated yield. [c] Determined by HPLC on chiral phase and rounded off to whole numbers. [d] Assigned by comparison with literature data.

of an important or unexpected result, the reaction was repeated at least twice. The enantiomeric excess of the products **3** was determined by HPLC on chiral phase with an accuracy of up to ± 0.1 percentage points.

Ligand structure (I)

The initial ligand screening was done on the addition of nitromethane (**2a**) to benzaldehyde (**1a**) as the model reaction (Table 3), by using the following protocol: The chiral catalyst (4 mol%), prepared prior to use from CuCl₂ (4.0 mol%) and a slight excess of the chiral diamine **9** or **10** (4.4 mol%), and the aldehyde **1a** were dissolved in a 1:1 mixture of MeNO₂ (≈ 11 equivalents with respect to **1a**) and MeOH. After cooling to -20°C , the reaction was started by addition of the ancillary base NEt₃ (3.0 mol%) and stirred for 18–113 h. Under these conditions, the most simple diamine, the 5-*cis*-unsubstituted prolinamine **10d** (R¹=H), which furthermore possesses a pyrrolidine *N*-methyl and an exocyclic dimethylamino group (R^{2–4}=Me), provided the *R*-configured β -nitro alcohol (*R*)-**3a** in acceptable 71% *ee* and excellent 99% yield after 24 h (Table 3, entry 1). The level of enantioselection reached was quite remarkable, taking the low steric differentiation around the

copper atom in the catalyst into account (see complex [M-**9**/**10**] in Scheme 2, with R¹=H, R^{2–4}=Me).

In a first set of experiments we kept the methyl groups for R^{2–4} and varied the 5-*cis* substituent R¹ (entries 2–11), which was assumed to exert a strong effect on the chirality transfer. And indeed, its impact is clearly seen on the sense of the asymmetric induction. Compared to the reaction with **10d** (R¹=H), the enantiomeric product, (*S*)-**3a**, was preferentially formed with all prolinamines carrying such a substituent (R¹ \neq H). The level of stereoselection rose with an increasing steric demand of R¹. Good enantioselectivities of 83–90% *ee* were reached with all diamines that possess an α -branched aliphatic or an aromatic substituent R¹ as in **10a–c,g–k** (entries 4–11). The good chirality transfers with the aliphatic diamines also exclude a decisive role of a π – π -stacking between R¹ and the aromatic substrate benzaldehyde (**1a**). Among the promising prolinamines, we chose to continue the ligand optimization with derivatives possessing a phenyl group as R¹, since these compounds are most easily accessible (for a reinvestigation on R¹ under optimized conditions, see Table 7).

The influence of the substituents R³ and R⁴ at the exocyclic aminomethyl group was investigated next (Table 3, entries 12–23). Increasing the size of one of these substituents as in **10l** (NR³R⁴=N(Me)*t*Bu) caused a complete breakdown in reactivity.

With pyrrolidinyl instead of NMe₂, improved 94% *ee* were reached. Another gain in stereocontrol was observed upon switching to the prolinamines **9**, which carry secondary amino-methyl groups NHR⁴ (entries 14–22). Excellent 98% *ee* were reached with the diamines **9a** (NHMe) and **9j** (NHET), whereas bulkier substituents R⁴ as in **9k,l** (NH*i*Pr, NH*t*Bu) resulted in diminished asymmetric inductions. As a general trend, the catalytic activity significantly dropped with increasing steric demand of R⁴, which is clear from the falling yields in the row **9a**, **9j**, **9k** to **9l**, even at prolonged reactions times. No product formation was observed with the anilinyll derivative **9m** (NHPh) and the amides **9f** (NHAc) and **9g** (NHMs). The potentially tridentate diamines **9h** (NH(CH₂)₂OH) and **9i** (NH(CH₂)₂OMe) and the primary diamine **9n** (NH₂) provided (*S*)-**3a** in acceptable 84–95% *ee*, but low 28–35% yield.

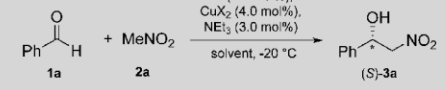
After having identified the NHMe group as the optimal NR³R⁴ function, we finally turned our attention to the substituent R² at the pyrrolidine nitrogen atom (entries 24–27). The same trend as with the NR³R⁴ group was observed: Excellent asymmetric inductions of 98% *ee* were achieved with small R² as in **9a** and **9p** (R² = Me, Et), while larger substituents R² as in **9q** and **9r** (R² = *Bn*, *i*Pr) or an NH function as in **9o** drastically reduced the activity of the catalyst.

In summary, the best result (98% *ee*, 99% yield) was achieved with the prolinamine **9a** possessing a phenyl substituent in 5-*cis* position, a pyrrolidine *N*-methyl group, and a 2-(meth-ylaminomethyl) side chain. All further experiments were therefore performed with this diamine.

Reaction conditions

The copper source (CuCl₂, CuBr₂, and Cu(OAc)₂) and the solvent (MeOH, EtOH, THF, and MeNO₂) were varied first (Table 4, entries 1–12). The influence of both parameters on the chirality transfer was marginal, which is clear from the excellent 97.7–99.0% *ee* obtained in all cases. A distinct difference in reactivity and, thus, in the yields, was observed between the copper halide and the copper acetate complexes. In the latter Henry reactions, no NEt₃ was added since the acetate freed from the catalyst upon coordination of the substrates can act as the base.^[14] The low 7–30% yield obtained after 70 h are presumably a consequence of the weaker basicity of acetate, which slows down the deprotonation of nitromethane. Addition of NEt₃ (3 mol %, entries 13 and 14) accelerated the reaction (>88% yield after 17 h), but resulted in lower stereocontrol (91% *ee*). A closer inspection of the enantioselectivities achieved with the CuCl₂ and CuBr₂ complexes revealed the latter ones as slightly superior (98.0–99.0% *ee* vs. 97.7–98.3% *ee*). All solvents examined permitted similar levels of chirality transfer, but the reaction with CuBr₂ in THF seemed to proceed somewhat faster. Since this will be beneficial for lower-temperature reactions (see Table 6), we decided to continue with this combination. Changes in the solvent–MeNO₂ ratio from 1:1 to 3:1 and 1:3 (entries 15 and 16) as well as in the concentration from 0.83 M to 1.66 M and 0.42 M (entries 17 and 18) had no noticeable effect on yield and enantioselectivity.

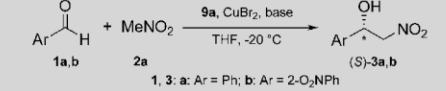
Table 4. Variation of the copper salt, solvent, and the solvent–MeNO₂ ratio.^[a]

						
Entry	Cu Salt	Solvent	Solvent:MeNO ₂	t [h]	Yield [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1 ^[d]	CuCl ₂	MeOH	1:1	19	99	97.7
2	CuCl ₂	EtOH	1:1	20	99	98.2
3	CuCl ₂	THF	1:1	18	99	98.3
4	CuCl ₂	MeNO ₂	0:2	21	99	98.3
5	CuBr ₂	MeOH	1:1	22	90	98.7
6	CuBr ₂	EtOH	1:1	21	99	98.9
7	CuBr ₂	THF	1:1	18	99	99.0
8	CuBr ₂	MeNO ₂	0:2	22	99	98.0
9 ^[e]	Cu(OAc) ₂ ^[f]	MeOH	1:1	70	7	98.2
10 ^[e]	Cu(OAc) ₂ ^[f]	EtOH	1:1	70	12	99.0
11 ^[e]	Cu(OAc) ₂ ^[f]	THF	1:1	70	30	98.7
12 ^[e]	Cu(OAc) ₂ ^[f]	MeNO ₂	0:2	70	20	97.8
13	Cu(OAc) ₂ ^[f]	THF	1:1	17	88	90.8
14	Cu(OAc) ₂ ^[f]	MeOH	1:1	15	97	91.2
15	CuBr ₂	THF	3:1	16	99	99.1
16	CuBr ₂	THF	1:3	16	99	98.6
17 ^[g]	CuBr ₂	THF	1:1	16	99	99.0
18 ^[h]	CuBr ₂	THF	1:1	16	99	99.1

[a] Performed on a 1 mmol scale in the respective solvent–MeNO₂ mixture (1200 μ L total, c(**1a**) = 0.83 M). [b] Isolated yield. [c] Determined by HPLC on chiral phase. [d] See Table 3, entry 14. [e] No NEt₃ added. [f] Dihydrate. [g] Reaction in 600 μ L solvent, c(**1a**) = 1.66 M. [h] Reaction in 2400 μ L solvent, c(**1a**) = 0.42 M.

A short base screening (Table 5, entries 1–3) revealed that the steric demand of the base is not of importance, which is clear from the excellent 99% yield and 99.0% *ee* reached with both, NEt₃ and Et₃NiPr₂. A sufficient basicity, however, was re-

Table 5. Variation of the base and the catalyst loading.^[a]

						
Entry	1, 3	CuBr ₂ : 9a : Base [mol %/mol %]	Base	t [h]	Yield [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1 ^[d]	a	4.0:3.0	NEt ₃	18	99	99.0
2	a	4.0:3.0	Et ₃ NiPr ₂	20	99	99.0
3	a	4.0:3.0	pyridine	20	traces	–
4	a	4.0:3.0	–	16	0	–
5	a	4.0:6.0	NEt ₃	21	99	98.9
6	a	4.0:1.0	NEt ₃	16	13	99.0
7	a	2.0:1.5	NEt ₃	18	99	99.1
8	a	1.0:0.75	NEt ₃	17	48	99.2
9	a	0.50:0.375	NEt ₃	41	7	98.5
10	b	4.0:3.0	NEt ₃	17	99	99.0
11	b	2.0:1.5	NEt ₃	17	99	98.9
12	b	1.0:0.75	NEt ₃	17	64	99.0
13	b	0.50:0.375	NEt ₃	42	13	94.4

[a] Performed on a 1 mmol scale in THF (600 μ L) and MeNO₂ (600 μ L), **9a** : CuBr₂ = 1:1:1. [b] Isolated yield. [c] Determined by HPLC on chiral phase. [d] See Table 4, entry 7.

quired, because only traces of product were formed in the presence of pyridine. This observation is in good agreement with the slow reaction rates observed for the $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ complexes in which acetate served as the base (see Table 4, entries 9–12). As expected, there was no reaction without a base (Table 5, entry 4).

Changing the ratio catalyst- NEt_3 from standard 4:3 to 4:6 or 4:1 had little to no effect on the enantioselectivity (Table 5, entries 5 and 6). The yield, however, dropped to mere 13% if just 1 mol% of NEt_3 was used. The catalyst loading can be reduced to 2 mol% without any loss in yield and stereocontrol, if the catalyst- NEt_3 ratio is kept constant at 4:3 (entry 7). With just 1 mol% of catalyst and 0.75 mol% of base, the hitherto best enantioselection of 99.2% *ee* was achieved (entry 8). Although the 48% yield reached are just mediocre, the level of conversion is quite surprising as compared to the reaction with 4 mol% $\text{CuBr}_2 \cdot 9\mathbf{a}$ and 1 mol% NEt_3 (see entry 6), which provided just 13% product within the same time frame, despite of the higher amounts of base and catalyst. Further lowering of the catalyst loading to 0.5 mol% resulted in a slight loss of asymmetric induction (98.5% *ee*), but a drastically reduced yield (7% after 41 h, entry 9).

At this point we checked that our optimization was not too substrate specific. As electron-deficient aldehydes might more readily undergo the uncatalyzed background reaction (vide infra), and, thus, require higher catalyst loadings, the latter experiments were repeated with 2-nitrobenzaldehyde (**1b**, entries 10–13). In the presence of 2 mol% catalyst, also this substrate provided the corresponding β -nitro alcohol (**S**)-**3b** in excellent 98.9% *ee* and 99% yield. Further reduction of the amount of catalyst to 0.5%, however, led to a significantly stronger depletion in enantioselectivity (94.4% *ee*), as compared to the analogous reaction with benzaldehyde (**1a**, see entry 9).

The last parameter, the temperature, was optimized with benzaldehyde (**1a**), 2-nitrobenzaldehyde (**1b**), and 2-methoxybenzaldehyde (**1c**) as the model substrates (Table 6). As ex-

pected, an increase in stereocontrol was observed by lowering the temperature to -30°C , giving the β -nitro alcohols (**S**)-**3a–c** in excellent 99.1–99.5% *ee*. The reaction rates, however, markedly dropped below -25°C , which is clear from the prolonged reaction times required and the incomplete conversion of the least reactive aldehyde **1c**. We therefore choose -25°C as a good compromise between yield and chirality transfer.

Ligand structure (II)

At this final stage we decided to reinvestigate the influence of the 5-*cis* substituent R^1 , because there had been no clear preference for a particular group in the initial screening (see Table 3, entries 1–11). The re-evaluation was performed under the optimized reaction conditions with the secondary prolinamines **9b–e,s,t** carrying the better stereo-differentiating exocyclic NHMe group. As seen in Table 7, all derivatives of **9** with

Table 7. Reinvestigation of the influence of the substituent R^1 .^[a]

Entry	9	R^1	<i>t</i> [h]	Yield [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1	s	H	18	95	25.2
2	e	Me	18	95	96.0
3	t	<i>i</i> Pr	18	99	96.9
4	b	<i>c</i> Pent	19	99	97.0
5	c	<i>c</i> Hex	18	99	97.7
6 ^[d]	a	Ph	24	92	99.3
7	d	3,5-Me ₂ Ph	41	99	98.2

[a] Performed on a 1 mmol scale in THF (600 μL) and MeNO_2 (600 μL).
[b] Isolated yield. [c] Determined by HPLC on chiral phase. [d] See Table 6, entry 2.

Table 6. Optimization of the temperature.^[a]

Entry	1, 3	<i>T</i> [$^\circ\text{C}$]	<i>t</i> [h]	Yield [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]
1 ^[d]	a	-20	18	99	99.1
2 ^[e]	a	-25	24	92	99.3
3	a	-30	66	99	99.5
4 ^[f]	b	-20	17	99	98.9
5 ^[e]	b	-25	20	97	99.0
6	b	-30	66	99	99.1
7	c	-20	40	99	99.2
8 ^[e]	c	-25	42	97	99.5
9	c	-30	67	55	99.5

[a] Performed on a 1 mmol scale in THF (600 μL) and MeNO_2 (600 μL).
[b] Isolated yield. [c] Determined by HPLC on chiral phase. [d] See Table 5, entry 7. [e] Data taken from Ref. [9]. [f] See Table 5, entry 11.

an aliphatic or aromatic substituent R^1 provided the β -nitro alcohol (**S**)-**3a** with high stereocontrol ($\geq 96.0\%$ *ee*), even the diamine **9e**, which possesses the small methyl group. The best stereoselection (99.3% *ee*) was achieved with the phenyl-substituted prolinamine **9a** (Table 7, entry 6), maybe as a result of the optimization process done on this compound. The surprising reversal in the sense of enantioselection, as it had been found with the tertiary diamine **10d** missing the substituent R^1 (see Table 3, entry 1), was not observed for the secondary prolinamine **9s**, which also afforded the *S*-configured product (**S**)-**3a**, albeit in low 25% *ee*.

Aliphatic aldehydes

When applying the optimized conditions to the Henry reaction of the aliphatic aldehyde nonanal (**1d**), the β -nitro alcohol (**S**)-**3d** was produced in disappointing 53% yield and 94.5% *ee* (Table 8, entry 1). The yield and the level of enantioselection,

Table 8. Optimization of the reaction conditions for aliphatic aldehydes with **1d** as the model compound.^[a]

Entry	Cu Salt ([mol %])	T [°C]	t [h]	Yield [%] ^[b]	ee [%] ^[c]
1	CuBr ₂ (2)	−25	40	53	94.5
2	CuBr ₂ (4)	−25	60	75	96.2
3	CuBr ₂ (8)	−25	24	90	97.0
4	CuCl ₂ (8)	−25	21	87	98.2
5 ^[d]	CuCl ₂ (8)	−20	60	97	98.6
6	CuCl ₂ (8)	−10	16	77	97.1

[a] Performed on a 1 mmol scale in THF (600 μL) and MeNO₂ (600 μL).

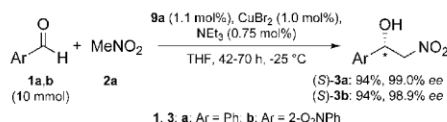
[b] Isolated yield. [c] Determined by HPLC on chiral phase. [d] Data taken from ref. [9].

however, were raised by increasing the amount of catalyst to 8 mol % and the temperature to −20 °C, and by changing the copper source to CuCl₂. Under these conditions, the product (**S**)-**3d** was obtained in excellent 97% yield and high 98.6% ee. One observation made in this context is noteworthy: The enantioselectivity of the reaction at −25 °C with CuCl₂·**9a** as the catalyst was slightly lower than the one at −20 °C (entry 4 vs. 5). This unexpected result might have its origin in a beginning aggregation of the catalyst at −25 °C, as judged from the increasing turbidity of the reaction mixture, which would reduce the amount of active catalyst and, thus, favor the non-stereoselective background reaction. A similar effect was not observed for the complex CuBr₂·**9a** in the reaction with aromatic aldehydes (see Table 6).

Under the optimized conditions for aromatic aldehydes [CuBr₂ (2 mol %), **9a** (2.2 mol %), NEt₃ (1.5 mol %), THF/MeNO₂ = 1:1, −25 °C] and aliphatic aldehydes [CuCl₂ (8 mol %), **9a** (8.8 mol %), NEt₃ (6.0 mol %), THF/MeNO₂ = 1:1, −20 °C], enantioselective Henry reactions with a broad variety of substrates were performed, providing the excellent results reported earlier.^[9]

Gram-scale reactions

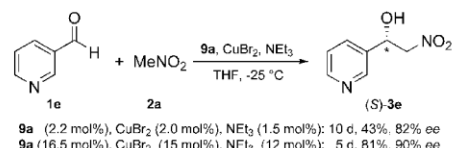
Finally, we decided to prove the practicability of our new catalytic system in gram-scale reactions (10 mmol aldehyde) with benzaldehyde (**1a**) and 2-nitrobenzaldehyde (**1b**) as the model substrates (Scheme 3). To further demonstrate its effectiveness, we cut, compared to the optimized procedure above, the amount of catalyst CuBr₂·**9a** in half (1 mol %), which was the minimum amount required to preserve the excellent stereocontrol (see Table 5, entries 8 and 12). Even under these en-

**Scheme 3.** Gram-scale Henry reactions of **1a** and **1b**.

forced conditions, the Henry products (**S**)-**3a** and (**S**)-**3b** were formed in high 94% yield each. The enantiomeric excess (99.0% and 98.9% ee, respectively) was as good as in the small-scale reactions.

Extending the substrate scope

The good performance of the prolinamine **9a** in Henry reactions prompted us to further study its scope and limitations. A tempting substrate is nicotinaldehyde (**1e**, Scheme 4) because of its basic and nucleophilic pyridine moiety, which might promote the uncatalyzed background reaction^[15] and, in addition, might competitively coordinate to the catalyst, thus reducing the amount of catalytically active species. And indeed, the Henry reaction of **1e** in the presence of the catalyst CuBr₂·**9a** (2 mol %) proceeded sluggishly and delivered (**S**)-**3e** in unsatisfying 43% yield after 10 d and with low 82% ee. To accelerate the catalyzed reaction, we raised the amount of CuBr₂·**9a** to 15 mol %. Under these conditions, (**S**)-**3e** was obtained in improved 81% yield and acceptable 90% ee after 5 days.

**Scheme 4.** Henry reactions with basic nicotinaldehyde (**1e**).

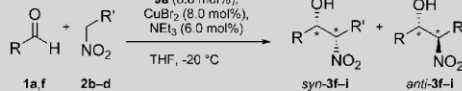
Diastereo- and enantioselective Henry reactions^[16] with nitroalkanes **2** (R' ≠ H) were first studied using benzaldehyde (**1a**) as the substrate (Table 9). Owing to the lower reactivity of the nitroalkanes **2b–d** (R' = Me, Et, CH₂OTBS), the following reactions were performed at −20 °C and with 8 mol % catalyst CuBr₂·**9a**. Whereas the *syn-anti* ratio in the nitroethane (**2b**) derived product **3f** was meager (60:40), acceptable ratios of 78:22 were obtained in **3g** and **3h** prepared from nitropropane (**2c**) and sterically more demanding 2-TBSO-nitroethane (**2d**), respectively. The enantioselectivities were always excellent (>98% ee) in the major *syn* products and acceptable to good (82–93% ee) in the minor *anti* products. A further gain in selectivity was reached with the combination cyclohexanecarbaldehyde (**1f**)-nitropropane (**2c**), which provided the product **3i** in a good 84:16 *syn-anti* ratio and with 99% ee in both diastereomers. Thus, the catalyst CuBr₂·**9a** is also well suited for enantio- and diastereoselective Henry reactions.

Mechanistic investigations

Origin of enantioselection

Next we put our focus on the origin of the enantioselection. We wanted to prove that the high levels of stereocontrol solely arise from a kinetic differentiation in the C,C-coupling step and that processes involving product species, as, for example, an additional resolution on the stage of the primarily

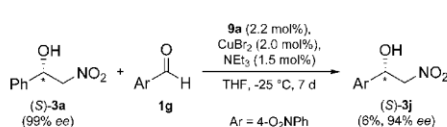
Table 9. Enantio- and diastereoselective Henry reactions with nitroalkanes **2b-d**.^[a]

										
Entry	1	R	2	R'	t [d]	3	Yield [%] ^[b]	syn:anti ^[c]	ee _{syn} [%] ^[d]	ee _{anti} [%] ^[d]
1	a	Ph	b	Me	4	f	99	60:40	99	93
2	a	Ph	c	Et	4	g	99	78:22	98	82
3	a	Ph	d	CH ₂ OTBS	7	h	98	78:22	99	93
4	f	cHex	c	Et	7	i	84	84:16	99	99

[a] Performed on a 1 mmol scale in THF (600 μ L) and nitroalkane **2** (8 equiv). [b] Isolated yield. [c] Determined by ¹H NMR. [d] Determined by HPLC on chiral phase.

resulting, diastereomeric product–catalyst complexes, do not contribute.

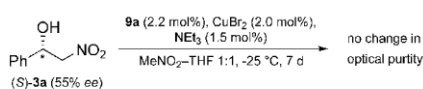
A necessary precondition for any dynamic process that influences the stereochemical outcome on the stage of the products is an equilibrium between the product species and the starting materials. The existence of such an equilibrium, although more or less fully shifted towards the products, was demonstrated by treatment of the β -nitro alcohol (*S*)-**3a** with 4-nitrobenzaldehyde (**1g**) under standard conditions (Scheme 5). The cross product **3j** observed in this reaction



Scheme 5. The formation of the cross product (*S*)-**3j** from (*S*)-**3a** and **1g** proves the reversibility of the Henry reaction under the standard reaction conditions.

must have been formed via a retro-Henry–Henry sequence. The rate of the back reaction, however, is pretty slow, which is clear from the low 6% yield obtained after 7 d. The good 94% ee indicates that at least the formation of (*S*)-**3j** must have been catalyzed by CuBr₂-**9a**.

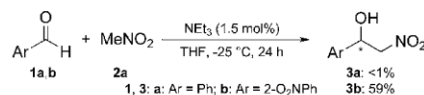
With the existence of the back reaction proven, the question remained whether this process induces any changes in the enantiopurity of the product. This cannot be the case because stirring of the scalemic β -nitro alcohol (*S*)-**3a** (55% ee) under standard conditions for 7 d did not noticeably alter its optical purity (Scheme 6). Thus, any scenario that affects the overall stereochemical outcome and involves product species can be safely excluded. The excellent stereodifferentiation observed must have its origin exclusively in the C,C-coupling step.



Scheme 6. The scalemic β -nitro alcohol (*S*)-**3a** (55% ee) is configurationally stable under standard Henry conditions.

Uncatalyzed background reaction

From the $\geq 98.9\%$ ee reached with **1a** and **1b** in the presence of just 1 mol% of CuBr₂-**9a** (see Scheme 3) it follows that the catalyzed reaction must proceed at least 99 times faster than the non-stereoselective background reaction.^[17] This is in good agreement with the observation that the latter one is virtually non-existing for benzaldehyde (**1a**: <1% conversion within 24 h, Scheme 7). In contrast to that, the rate of the background



Scheme 7. Uncatalyzed background reactions of **1a** and **1b**.

reaction is surprisingly high for the more electrophilic 2-nitrobenzaldehyde (**1b**, 59% conversion within 24 h). Although this does not noticeably affect the enantioselectivity of the catalyzed reaction with 1 mol% of CuBr₂-**9a**, it is most likely the main reason for the more pronounced loss in stereocontrol in the reaction of **1b** with 0.5 mol% catalyst, as compared to the analogous reaction of **1a** (98.5% vs. 94.4% ee, see Table 5, entry 9 vs. 13).

Relative reactivities of the catalysts derived from **9a** and **10h**

In parallel to the significantly enhanced stereocontrol reached with prolinamines of type **9** (secondary exocyclic amino group), as compared to those of type **10** (tertiary exocyclic amino group), we also observed a gain in reactivity. We therefore decided to measure the relative rates of reactions in the presence of our prime catalyst CuX₂-**9a** in comparison to those with CuX₂-**10h** (**10h**: dimethyl analogue of **9a**) under different conditions. Competition experiments, in which equimolar amounts of two chiral catalysts are used that deliver enantiomeric products, offer an experimentally simple method to do this, without the necessity of extensive kinetic studies. The relative rate constant k_{rel} can be calculated from the enantiomeric ratios of the single-catalyst and competition experiments using Equation (1).^[18]

$$k_{\text{rel}} = \frac{k_{\text{cat1}}}{k_{\text{cat2}}} = \frac{(er_1 + 1)(er_{\text{cp}} - er_2)}{(er_2 + 1)(er_1 - er_{\text{cp}})} \quad (1)$$

er_1 = S/R ratio with catalyst 1
 er_2 = S/R ratio with catalyst 2
 er_{cp} = S/R ratio reached in the 1:1-competition experiment

The required pseudo-enantiomeric catalyst *ent*-**9a** was prepared in analogy to **9a**, but starting from methyl Boc-D-pyrroglutamate (*ent*-**11**).^[9,11] The single-catalyst and competition experiments were done with the CuBr₂ and CuCl₂ catalysts derived from **10h** (2*S*,5*R*-configuration) and *ent*-**9a** (2*R*,5*S*-configuration) in THF and MeOH at −25 °C (Table 10). In THF and with CuBr₂-*ent*-**9a**, the product (*R*)-**3a** was obtained after 18 h in good 92% yield and excellent 99% *ee*, while the analogous reaction with CuBr₂-**10h** proceeded more slowly (58% yield after 43 h) and delivered the enantiomer (*S*)-**3a** with significantly lower stereocontrol (84% *ee*). The competition experiment (Table 10, entry 3) with equimolar amounts of both catalysts provided (*R*)-**3a** in 50% *ee*, clearly proving the higher catalytic activity of CuBr₂-*ent*-**9a**. By using Equation (1), a relative rate factor k_{rel} ($=k_{\text{ent-9a}}/k_{\text{10h}}$) of 2.73 in favor of CuBr₂-*ent*-**9a** was calculated. A similar k_{rel} value of 3.54 was observed for the corresponding chloro complexes CuCl₂-*ent*-**9a** and CuCl₂-**10h** (entries 4–6). MeOH as the solvent (entries 7–9) causes a general decrease in reactivity, which is clear from the prolonged reaction times required, which might be an effect of its better coordination abilities favoring a deactivation of intermediate catalyst species. In addition, the ratio k_{rel} of the reaction rates is higher: The catalytic system CuCl₂-*ent*-**9a** reacted 7.32 times faster than CuCl₂-**10h**. This furthermore underlines the existence of direct solvent-catalyst interactions—if this were not the case, the same k_{rel} values in THF and MeOH would be expected.

In the transition states of the Henry reactions with the secondary prolinamines **9**, there is the possibility of an additional hydrogen bridge between the NH function of the chiral ligand and the nitronate bound to the copper atom, which would further rigidify the system and, thus, explain the better stereocontrol observed.^[9] This interaction should reduce the nucleophilicity of the nitronate and, in consequence, lower the activities

of the catalysts CuX₂-**9**, as compared to CuX₂-**10**. Since the opposite effect was observed in the competition experiments, the existence of such a hydrogen bridge seems unlikely.^[19] The higher enantioselectivities reached with secondary prolinamines **9** presumably originate from steric and conformational factors.

Conclusions

Several new, 5-*cis*-substituted prolinamines of type **9** and **10** were synthesized in 4–6 steps from methyl Boc-L-pyrroglutamate (**11**). Their potential as the chiral ligands in enantioselective, copper-catalyzed Henry reactions was evaluated. In-depth structure–selectivity investigations with more than 30 diamines **9** and **10** revealed that an aromatic or sufficiently bulky aliphatic substituent in 5-*cis* position is crucial for high levels of stereocontrol, while larger groups at the pyrrolidine nitrogen atom or at the exocyclic aminomethyl group cause an, in part, drastic loss in reactivity and enantioselectivity. The prolinamine **9a** (R¹=Ph; R²=Me; NR³R⁴=NHMe) was found to be the chiral ligand of choice. Optimization of other reaction parameters, such as temperature, solvent, concentration and catalyst loading, led to two highly efficient catalytic systems, CuBr₂-**9a** for aromatic aldehydes and CuCl₂-**9a** for aliphatic ones. With just 2 mol% of catalyst (8 mol% in the case of aliphatic aldehydes), the superb results reported earlier (99% *ee* with 36 aldehydes) were achieved.^[9] In further studies we extended the scope of CuBr₂-**9a** to gram-scale and diastereoselective Henry reactions (up to 84:16 *dr*, 99% *ee*). It was also proven that the stereodifferentiation originates solely from the C,C-coupling step and that the product is configurationally stable under the reaction conditions. The uncatalyzed background reaction is virtually non-existing for benzaldehyde (**1a**), but remarkably high for the more electrophilic 2-nitrobenzaldehyde (**1b**). The relative reactivity of the catalysts derived from the prolinamines **9a** and **10h** was studied by competition experiments. The complexes with **9a** reacted up to 7.32 times faster, depending on the reaction conditions. This, however, does not explain the significant increase in enantioselectivity observed

Table 10. Single-catalyst and competition experiments with *ent*-**9a** and **10h** as the chiral diamines.^[a]

Entry	Diamine	Cu Salt	Solvent	t [h]	Yield [%] ^[b]	<i>ee</i> [%] ^[c]	Configuration	$k_{\text{rel}} = k_{\text{ent-9a}}/k_{\text{10h}}$ ^[d]
1	<i>ent</i> - 9a	CuBr ₂	THF	18	92	99	<i>R</i>	2.73
2	10h	CuBr ₂	THF	43	58	84	<i>S</i>	
3	<i>ent</i> - 9a / 10h 1:1 ^[e]	CuBr ₂	THF	19	87	50	<i>R</i>	
4	<i>ent</i> - 9a	CuCl ₂	THF	18	99	99	<i>R</i>	3.54
5	10h	CuCl ₂	THF	39	81	87	<i>S</i>	
6	<i>ent</i> - 9a / 10h 1:1 ^[e]	CuCl ₂	THF	19	77	58	<i>R</i>	
7	<i>ent</i> - 9a	CuCl ₂	MeOH	40	82	98	<i>R</i>	7.32
8	10h	CuCl ₂	MeOH	39	47	85	<i>S</i>	
9	<i>ent</i> - 9a / 10h 1:1 ^[e]	CuCl ₂	MeOH	41	78	76	<i>R</i>	

[a] Performed on a 1 mmol scale in THF (600 μL) and MeNO₂ (600 μL). [b] Isolated yield. [c] Determined by HPLC on chiral phase. [d] Calculated using Equation (1). [e] The catalysts derived from *ent*-**9a** and **10h** were prepared separately and mixed shortly before use.

with **9a** ($\text{NR}^3\text{R}^4=\text{NHMe}$), as compared to its dimethyl analogue **10h** ($\text{NR}^3\text{R}^4=\text{NMe}_2$).

Experimental Section

All reactions with moisture-sensitive reagents were performed under an argon atmosphere in anhydrous solvents, prepared using standard procedures.^[20] Commercially available reagents (highest quality available) were used as received. Reactions were monitored by thin layer chromatography on precoated silica gel (Macherey–Nagel, Alugram SIL G/UV254). Spots were visualized by UV light (254 nm) or by staining with aqueous KMnO_4 , vanillin, or ceric ammonium molybdate. Silica gel (Macherey–Nagel, particle size 40–63 μm) was used for column chromatography. Optical rotations were recorded on a Jasco P-1020 polarimeter (10 cm cell). NMR spectra were taken on a Bruker Avance III HD 500 instrument and calibrated using the residual undeuterated solvent as an internal reference. The peak assignments in the ^1H and ^{13}C NMR data were performed on basis of 2D NMR methods (COSY, HSQC, HMBC). Infrared spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer, high-resolution mass spectra were recorded on a ThermoFisher Scientific Q-Exactive (Orbitrap) or a Bruker Daltonics micrOTOF focus mass spectrometer using ESI (electrospray ionization). The enantiomeric excess and the configuration of the β -nitro alcohols **3** were determined by HPLC analysis on chiral phase; the diastereomeric ratios were measured by ^1H NMR (for details see Supporting Information). Prolinols **14d**^[11] and **14e**^[9] and prolinamines **9a**^[9], **9j–m**,^[12] **9n–r**,^[11] **10e–k**,^[11] and **10l**^[12] were prepared according to literature procedures. Diamines **10d** and **9s** are commercially available. The synthesis of the prolinamine **9b** and general procedures for the asymmetric Henry reactions are described here. For the preparation of all other new compounds, see Supporting information.

(S)-Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-cyclopentyl-5-oxopentanoate (**12a**)

A solution of the pyrrolutamate **11** (10.0 g, 41.1 mmol) in anhydrous THF (120 mL) was treated at -40°C with cPentMgBr , prepared from bromocyclopentane (5.95 mL, 8.27 g, 55.5 mmol) and Mg (1.49 mg, 61.1 mmol) in anhydrous THF (50 mL). The reaction mixture was allowed to warm to RT overnight. Sat. aq. NH_4Cl (20 mL) was added and THF was evaporated in vacuo. The resulting aqueous suspension was partitioned between sat. aq. NH_4Cl (200 mL) and CH_2Cl_2 (200 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 200 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO_4 . Removal of the solvent under reduced pressure and column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 5:1) afforded amino ketone **12a** (4.75 g, 15.2 mmol, 37%) as a colorless oil. $R_f=0.27$ (petroleum ether/EtOAc 6:1); $[\alpha]_D^{25}=-18.6$ ($c=1.00$ in MeOH); IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}}=3375, 2952, 2871, 1745, 1706, 1513, 1366, 1146\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta=1.42$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.56 (m, 2H, cPent-H), 1.59–1.75 (m, 4H, cPent-H), 1.79 (m, 2H, cPent-H), 1.89 (m, 1H, 3-*HH*), 2.10 (m, 1H, 3-*HH*), 2.55 (m, 2H, 4-*H*), 2.84 (quint., $J=7.9\text{ Hz}$, 1H, cPent-H), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.26 (m, 1H, 2-H), 5.09 ppm (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H, NH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta=26.1$ (C-cPent), 26.6 (C-3), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.0, 29.1 (C-cPent), 37.7 (C-4), 51.5 (C-cPent), 52.5 (OCH_3), 53.1 (C-2), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 155.6 (NCO_2), 173.1 (C-1), 212.2 ppm (C-5); HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 314.19620, found 314.19637.

(2*S*,5*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl 5-cyclopentylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**13a**)

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5.53 g, 26.1 mmol) was added at 0°C to a solution of the amino ketone **12a** (4.20 g, 13.4 mmol) in EtOAc (60 mL). After 10 min, TFA (6.66 mL, 9.85 g, 86.4 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at RT. Sat. aq. NaHCO_3 (200 mL) was added and the reaction mixture was extracted with EtOAc (3 \times 200 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated. Column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 15:1–4:1) provided diastereomerically pure **13a** (3.59 g, 12.1 mmol, 90%) as a colorless oil. $R_f=0.69$ (petroleum ether/EtOAc 3:1); $[\alpha]_D^{25}=-26.5$ ($c=1.00$ in MeOH); IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}}=2948, 2869, 1756, 1694, 1455, 1387, 1365, 1167, 1139, 1108\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR* (500 MHz, CDCl_3): $\delta=1.12$ (m, 1H, cPent-H), 1.36 (s, 5.4H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.42 (s, 3.6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.49 (m, 3H, cPent-H), 1.62 (m, 3H, cPent-H), 1.78 (m, 3H, 4-*H*), cPent-H), 1.86–2.13 (m, 2H, 3-*HH*, cPent-H), 2.20 (m, 1H, 3-*HH*), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (m, 0.4H, 5-H), 3.86 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 0.6H, 5-H), 4.17 (t, $J=8.6\text{ Hz}$, 0.6H, 2-H), 4.29 ppm (t, $J=8.3\text{ Hz}$, 0.4H, 2-H); ^{13}C NMR* (125 MHz, CDCl_3): $\delta=25.0, 25.1, 25.3, 27.9$ (C-cPent), 28.3, 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.8, 28.9 (C-3, C-4), 29.5, 29.7, 30.3, 30.5, 44.6, 44.8 (C-cPent), 51.9, 52.1 (OCH_3), 59.6, 60.1 (C-2), 62.4, 62.7 (C-5), 79.7, 80.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 154.4, 155.0 (1- CO_2), 174.1, 174.3 ppm (2- CO_2); HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 298.20128, found 298.20134. * 60:40 mixture of rotamers.

(2*R*,5*S*)-2-Cyclopentyl-5-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidine (**14a**)

LiAlH_4 (732 mg, 19.3 mmol) was added at 0°C to a solution of the pyrrolidine ester **13a** (822 mg, 2.76 mmol) in anhydrous THF (25 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0°C and then refluxed for 26 h. The resulting suspension was treated with sat. aq. Na_2SO_4 until H_2 evolution ceased. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite and the filter cake was rinsed with CH_2Cl_2 –MeOH (9:1, 200 mL). Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq., 25%), 90:9:1) provided amino alcohol **14a** (467 mg, 2.55 mmol, 92%) as a colorless oil. $R_f=0.23$ (CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 (aq., 25%) 95:4.5:0.5); $[\alpha]_D^{25}=+22.5$ ($c=1.00$ in MeOH); IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}}=3312, 2948, 2866, 2782, 1771, 1455, 1240, 1034\text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta=1.21$ (m, 2H, cPent-H), 1.43–1.67 (m, 6H, 3-*HH*, 4-*HH*, cPent-H), 1.76 (m, 4H, 3-*HH*, 4-*HH*, cPent-H), 2.02 (m, 1H, cPent-H), 2.32 (s, 3H, 1- CH_3), 2.51 (dd, $J=13.6, 6.6\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 2.58 (m, 1H, 5-H), 2.80–3.25 (br s, 1H, OH), 3.36 (d, $J=10.6\text{ Hz}$, 1H, 5-*CHH*), 3.63 ppm (dd, $J=10.6, 3.5\text{ Hz}$, 1H, 5-*CHH*); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta=25.4$ (C-cPent), 25.9, 26.3 (C-3, C-4), 26.9, 27.5, 30.7 (C-cPent), 39.9 (1- CH_3), 43.5 (C-cPent), 61.0 (5- CH_2), 67.6 (C-5), 70.7 ppm (C-2); HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 184.16959, found 184.16908.

(2*R*,5*S*)-2-Cyclopentyl-1-methyl-5-((methylamino)methyl)pyrrolidine (**9b**)

MsCl (27.8 μL , 41.1 mg, 360 μmol) and NEt_3 (136 μL , 99.4 mg, 982 μmol) were added at 0°C to a solution of the prolinol **14a** (60.0 mg, 327 μmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (4 mL). After 3 d at RT, an excess of methylamine (aq., 40%, 1.30 mL, 1.16 g, 9.81 mmol) and MeOH (4.0 mL) was added and stirring was continued for 3 d. Evaporation of the solvent and column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 –MeOH– NH_3 (aq., 25%), 97:2.7:0.3–95:4.5:0.5) delivered prolinamine **9b** (34.6 mg, 176 μmol , 54%) as a yellowish oil. $R_f=0.31$ (CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 (aq., 25%) 90:9:1); $[\alpha]_D^{25}=+4.9$ ($c=0.20$ in

MeOH); IR (ATR): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ = 2951, 2865, 2780, 1450, 1209, 1134 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.12–1.30 (m, 2H, cPent-H), 1.41–1.68 (m, 8H, 3-HH, 4-HH, cPent-H, NH), 1.68–1.87 (m, 3H, 3-HH, 4-HH, cPent-H), 1.97 (m, 1H, cPent-H), 2.31 (s, 3H, 1-CH₃), 2.33 (m, 1H, 2-H), 2.45 (s, 3H, NHCH₃), 2.47 (m, 1H, 5-H), 2.53 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 1H, 5-CHH), 2.64 ppm (dd, J = 11.2, 3.9 Hz, 1H, 5-CHH); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 25.4, 26.0 (C-cPent), 27.0 (C-3), 27.92 (C-4), 27.93, 30.9 (C-cPent), 37.2 (NHCH₃), 40.9 (1-CH₃), 43.8 (C-cPent), 55.7 (5-CH₂), 67.0 (C-5), 71.3 ppm (C-2); HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 197.20123, found 197.20218.

General procedure for the enantioselective Henry reactions of aromatic aldehydes under optimized conditions

A solution of anhydrous CuBr_2 (66.7 mm in MeOH, 300 μL , 4.47 mg, 20.0 μmol , 2.0 mol%) was evaporated to dryness in a Schlenk tube. A solution of diamine **9a** (36.7 mm in anhydrous THF, 600 μL , 4.49 mg, 22.0 μmol , 2.2 mol%), MeNO_2 (**2a**, 600 μL , 684 mg, 11.2 mmol, 11.2 equiv), and the aldehyde **1** (1.00 mmol, 1.00 equiv) were added successively at RT. The mixture was ultrasonicated for 10 min to give a clear, brownish solution, which was cooled to -25°C . NEt_3 (1.50 M in THF, 10.0 μL , 1.52 mg, 15.0 μmol , 1.5 mol%) was added and the resulting blue-green solution was stirred until TLC-control indicated complete consumption of the aldehyde. The crude reaction mixture was purified by column chromatography (silica gel, hexanes–EtOAc 8:1–4:1) providing β -nitro alcohol **3**. The enantiomeric excess of **3** was determined by HPLC on chiral phase.^[9] All variations were done on basis of this general procedure and are indicated in the corresponding Tables and Schemes.

General procedure for the enantioselective Henry reactions of aliphatic aldehydes under optimized conditions

A solution of anhydrous CuCl_2 (267 mm in MeOH, 300 μL , 10.8 mg, 80.0 μmol , 8.0 mol%) was evaporated to dryness in a Schlenk tube. A solution of diamine **9a** (147 mm in anhydrous THF, 600 μL , 18.0 mg, 88.0 μmol , 8.8 mol%), MeNO_2 (**2a**, 600 μL , 684 mg, 11.2 mmol, 11.2 equiv), and the aldehyde **1** (1.00 mmol, 1.00 equiv) were added successively at RT. The mixture was ultrasonicated for 10 min to give a clear, brownish solution and then cooled to -20°C . NEt_3 (1.50 M in THF, 40 μL , 6.08 mg, 60.0 μmol , 6.0 mol%) was added and the resulting blue-green solution was stirred until TLC-control indicated complete consumption of the aldehyde. The crude reaction mixture was purified by column chromatography (silica gel, pentane–Et₂O 8:1–4:1) providing β -nitro alcohol **3**. The enantiomeric excess of **3** was determined by HPLC on chiral phase.^[9] All variations were done on basis of this general procedure and are indicated in the corresponding Tables and Schemes.

Acknowledgements

The financial support of the German research foundation (DFG) is gratefully acknowledged.

Keywords: aldol reactions • amines • asymmetric catalysis • copper • ligand design

[1] Reviews: a) H. Sasai in *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 2, 2nd ed. (Eds.: P. Knochel, G. A. Molander), Elsevier, Amsterdam, 2014, chap. 2.13, pp. 543–570; b) F. A. Luzzio, *Tetrahedron* 2001, 57, 915–945; c) The

Nitro Group in *Organic Synthesis* (Ed.: N. Ono), Wiley-VCH, New York, 2001.

- [2] Reviews: a) P. Drabina, L. Harmand, M. Sedlak, *Curr. Org. Synth.* 2014, 11, 879–888; b) R. Ballini, M. Petrini in *Science of Synthesis C-1 Building Blocks in Organic Synthesis* (Ed.: P. W. N. M. Van Leeuwen), Thieme, Stuttgart, 2014, chap. 1.3.3, pp. 507–524; c) N. Ananthi, S. Velmathi, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* 2013, 52, 87–108; d) G. Chelucci, *Coord. Chem. Rev.* 2013, 257, 1887–1932; e) G. Blay, V. Hernández-Olmos, J. R. Pedro, *Synlett* 2011, 1195–1211; f) Y. Alvarez-Casao, E. Marques-Lopez, R. P. Herrera, *Symmetry* 2011, 3, 220–245; g) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 2561–2574; h) J. Boruwa, N. Gogoi, P. P. Saikia, N. C. Barua, *Tetrahedron: Asymmetry* 2006, 17, 3315–3326.
- [3] Selected examples: a) K. Hashimoto, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* 2014, 16, 3496–3499; b) T. Ogawa, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 6196–6201; *Angew. Chem.* 2013, 125, 6316–6321; c) D. Sureshkumar, K. Hashimoto, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* 2013, 78, 11494–11500; d) T. Nitabaru, A. Nojiri, M. Kobayashi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 13860–13869.
- [4] Selected examples (except Cu-catalysis): a) J. Dimroth, M. Weck, *RSC Adv.* 2015, 5, 29108–29113; b) G.-H. Ouyang, Y.-M. He, Q.-H. Fan, *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 16454–16457; c) Y.-L. Wei, K.-F. Yang, F. Li, Z.-J. Zheng, Z. Xu, L.-W. Xu, *RSC Adv.* 2014, 4, 37859–37867; d) Y. Liu, P. Deng, X. Li, Y. Xiong, H. Zhou, *Synlett* 2014, 25, 1735–1738; e) S. Wu, J. Tang, J. Han, D. Mao, X. Liu, X. Gao, J. Yu, L. Wang, *Tetrahedron* 2014, 70, 5986–5992; f) K. Lang, J. Park, S. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 1620–1624; *Angew. Chem.* 2012, 124, 1652–1656; g) S. Liu, C. Wolf, *Org. Lett.* 2008, 10, 1831–1834; h) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 3881–3884; *Angew. Chem.* 2005, 117, 3949–3952.
- [5] Cu-catalyzed Henry reactions of nitromethane giving 99% ee with at least one aldehyde: a) R. Cwiep, P. Niedziejko, Z. Kaluza, *J. Org. Chem.* 2014, 79, 1222–1234; b) Y. Zhou, Y. Zhu, S. Yan, Y. Gong, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 10265–10269; *Angew. Chem.* 2013, 125, 10455–10459; c) T. Deng, C. Cai, *J. Fluorine Chem.* 2013, 156, 183–186; d) A. Das, R. I. Kureshy, K. J. Prathap, M. K. Choudhary, G. V. S. Rao, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *Appl. Catal. A* 2013, 459, 97–105; e) D.-D. Qin, W.-H. Lai, D. Hu, Z. Chen, A.-A. Wu, Y.-P. Ruan, Z.-H. Zhou, H.-B. Chen, *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 10515–10518; f) L. Yao, Y. Wei, P. Wang, W. He, S. Zhang, *Tetrahedron* 2012, 68, 9119–9124; g) Y. Wei, L. Yao, B. Zhang, W. He, S. Zhang, *Tetrahedron* 2011, 67, 8552–8558; h) R. I. Kureshy, A. Das, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *ACS Catal.* 2011, 1, 1529–1535; i) W. Jin, X. Li, B. Wan, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 484–491; j) Y. Zhou, J. Dong, F. Zhang, Y. Gong, *J. Org. Chem.* 2011, 76, 588–600; k) B. V. Subba Reddy, J. George, *Tetrahedron: Asymmetry* 2011, 22, 1169–1175; l) A. T. Herrmann, S. R. Martinez, A. Zakarian, *Org. Lett.* 2011, 13, 3636–3639; m) G. Lai, F. Guo, Y. Zheng, Y. Fang, H. Song, K. Xu, S. Wang, Z. Zha, Z. Wang, *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 1114–1117; n) W. Jin, X. Li, Y. Huang, F. Wu, B. Wan, *Chem. Eur. J.* 2010, 16, 8259–8261; o) G. Zhang, E. Yashima, W.-D. Woggon, *Adv. Synth. Catal.* 2009, 351, 1255–1262; p) T. Arai, M. Watanabe, A. Yanagisawa, *Org. Lett.* 2007, 9, 3595–3597; q) M. Bandini, F. Piccinelli, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, C. Ventrici, *Chem. Commun.* 2007, 616–618.
- [6] Selected recent examples of enantioselective Cu-catalyzed Henry reactions: a) P. Niedziejko, M. Szweczyk, P. Kalicki, Z. Kaluza, *Tetrahedron: Asymmetry* 2015, 26, 1083–1094; b) A. Das, M. K. Choudhary, R. I. Kureshy, K. Jana, S. Verma, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, B. Ganguly, *Tetrahedron* 2015, 71, 5229–5237; c) Y. Shi, Y. Li, J. Sun, Q. Lai, C. Wei, Z. Gong, Q. Gu, Z. Song, *Appl. Organomet. Chem.* 2015, 29, 661–667; d) Q. Song, X. An, T. Xia, X. Zhou, T. Shen, C. R. Chim. 2015, 18, 215–222; e) J.-L. Li, L. Liu, Y.-N. Pei, H.-J. Zhu, *Tetrahedron* 2014, 70, 9077–9083; f) M. Holmquist, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro, *Org. Lett.* 2014, 16, 1204–1207; g) S. J. Canipa, A. Stute, P. O'Brien, *Tetrahedron* 2014, 70, 7395–7403; h) X. Wang, W. Zhao, G. Li, J. Wang, G. Liu, L. Liu, R. Zhao, M. Wang, *Appl. Organomet. Chem.* 2014, 28, 892–899; i) P. Kielbasinski, M. Rachwalski, S. Kaczmarczyk, S. Leśniak, *Tetrahedron: Asymmetry* 2013, 24, 1417–1420; j) Q. Dai, N. K. Rana, J. C.-G. Zhao, *Org. Lett.* 2013, 15, 2922–2925; k) M. W. Leighty, B. Shen, J. N. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 15233–15236.
- [7] Selected recent examples of organocatalyzed and enzymatic Henry reactions: a) M. T. Corbett, J. S. Johnson, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 255–259; *Angew. Chem.* 2014, 126, 259–263; b) K. Matsumoto, S. Asa-

- kura, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6919–6921; c) M. Vlatković, L. Bernardi, E. Otten, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7773–7775; d) P. B. Thorat, S. V. Goswami, W. N. Jadhav, S. R. Bhushare, *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 661–666; e) S. Kitagaki, T. Ueda, C. Mukai, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4030–4032; f) K. Kanagaj, P. Suresh, K. Pitchumani, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4070–4073; g) D. Uruguchi, S. Nakamura, T. Ooi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7562–7565; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 7724–7727; h) M. Gruber-Khadjawi, T. Purkarthofer, W. Skranc, H. Griengl, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1445–1450; i) T. Mandal, S. Samanta, C.-G. Zhao, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 943–945; j) Y. Sohtome, N. Takemura, K. Takada, R. Takagi, T. Iguchi, K. Nagasawa, *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1150–1160.
- [8] a) D. Schamagel, A. Müller, F. Prause, M. Eck, J. Goller, W. Milius, M. Breuning, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12488–12500; b) M. Breuning, D. Hein, M. Steiner, V. H. Gessner, C. Strohmann, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12764–12769.
- [9] D. Schamagel, F. Prause, J. Kaldun, R. G. Haase, M. Breuning, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6623–6625.
- [10] a) M. Breuning, D. Hein, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7575–7582; b) M. Breuning, A. Paasche, M. Steiner, S. Dilsky, V. H. Gessner, C. Strohmann, B. Engels, *J. Mol. Struct.* **2011**, *1005*, 178–185; c) M. Breuning, T. Häuser, C. Mehler, C. Däschlein, C. Strohmann, A. Oechsner, H. Braunschweig, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 81; d) M. Breuning, M. Steiner, C. Mehler, A. Paasche, D. Hein, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1407–1410.
- [11] F. Prause, J. Kaldun, B. Arensmeyer, B. Wennemann, B. Fröhlich, D. Scharnagel, M. Breuning, *Synthesis* **2015**, *47*, 575–586.
- [12] For a successful application of copper complexes of diamines **9** and **10** in enantioselective, oxidative biaryl coupling reactions, see: F. Prause, B. Arensmeyer, B. Fröhlich, M. Breuning, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2215–2226.
- [13] Rearrangements of **14** to β -amino piperidines (via the sequence mesylation-aziridinium formation-nucleophilic attack at C-2 under ring enlargement) did not occur to a significant degree.
- [14] Enantioselective Henry reactions in the presence of chiral, Cu(OAc)₂-derived catalysts, a) without an ancillary base: Ref. 5 e,h,k,l,n-q; 6 d,h-k; 16 b,c,e,h; b) with an ancillary base: Ref. 5 a,c,g; 6 a,b; 16 d,i.
- [15] Catalytic amounts of pyridine do only weakly promote the Henry reaction (see Table 5, entry 3). In the case of nicotinaldehyde (**1e**), however, the pyridyl moiety is part of the substrate and, thus, present in a 50-fold excess with respect to the amount of catalyst (2 mol%).
- [16] Selected recent examples of diastereo- and enantioselective Cu-catalyzed Henry reactions: a) H. Mei, X. Xiao, X. Zhao, B. Fang, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2272–2280; b) T. Arai, A. Joko, K. Sato, *Synlett* **2015**, *26*, 209–214; c) A. Das, M. K. Choudhary, R. I. Kureshy, T. Roy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, H. C. Bajaj, *ChemPlusChem* **2014**, *79*, 1138–1146; d) L. Zhang, H. Wu, Z. Yang, X. Xu, H. Zhao, Y. Huang, Y. Wang, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10644–10652; e) D.-D. Qin, W. Yu, J.-D. Zhou, Y.-C. Zhang, Y.-P. Ruan, Z.-H. Zhou, H.-B. Chen, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16541–16544; f) J. D. White, S. Shaw, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6270–6273; g) K. Xu, G. Lai, Z. Zha, S. Pan, H. Chen, Z. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12357–12362; h) R. Boobalan, G.-H. Lee, C. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2511–2520; i) A. Chougnet, G. Zhang, K. Liu, D. Häussinger, A. Kägi, T. Allmendinger, W.-D. Woggon, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1797–1806; j) L. Cheng, J. Dong, J. You, G. Gao, J. Lan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6761–6765; k) T. Arai, Y. Taneda, Y. Endo, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7936–7938; l) Ref. 5 d,f,g,i-k,n,p; 8 a,b.
- [17] From $ef_{obs} = (S_{cat} + S_{bg}) / (R_{cat} + R_{bg}) \geq 99.5:0.5$ and under the assumption of a perfect catalyst ($S_{cat}/R_{cat} = 100:0$) follows $v_{cat}/v_{bg} \geq 99:1$. In the case of a nonperfect catalyst ($S_{cat}/R_{cat} < 100:0$), the ratio v_{cat}/v_{bg} would be even higher. obs = observed, cat = catalyzed reaction, bg = background reaction.
- [18] This formula (deduction see Supporting Information) can be used under the following assumptions, which are—most probably—fulfilled by our reactions: (i) the rate laws for the two catalytic cycles are identical ($v_{cat1}/v_{cat2} \approx \text{constant}$) and do not change in the course of the reaction, (ii) there is no interaction between the catalysts that unproportionally reduces the concentration of one catalyst (as, for example, the formation of a 2:1 oligomer), and (iii) the uncatalyzed background reaction is slow (here: 1% at maximum because of the excellent 99% ee reached) and, thus, does not measurably lower the enantiomeric excess.
- [19] The existence of a hydrogen bridge cannot be fully ruled out, because the lower steric hindrance in **9** might induce an acceleration that overcompensates any deceleration induced by the hydrogen bonding.
- [20] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, **2000**.

Received: February 29, 2016
Published online on May 9, 2016



Supporting Information

Evaluation of 5-*cis*-Substituted Prolinamines as Ligands in Enantioselective, Copper-Catalyzed Henry Reactions

Johannes Kaldun, Felix Prause, Dagmar Scharnagel, Frederik Freitag, and Matthias Breuning^{*,[a]}

cctc_201600240_sm_miscellaneous_information.pdf

Table of Contents

1. Derivation of equation (1)	2
2. Experimental procedures for the synthesis of the prolinamine ligands 9 and 10	3
3. HPLC analysis of the β -nitro alcohols 3	12
4. Copies of ^1H and ^{13}C NMR Spectra	13
5. Copies of selected HPLC Spectra	34

1. Derivation of equation (1)

Definitions:

- Indices 1 and 2 denote to the single-catalyst experiments with catalyst 1 and 2, respectively.
- Index cp denotes to the competition experiment using a 1:1 ratio of catalyst 1 and 2.
- [P], [S], [R] are the concentrations of the product and its *S*- and *R*-enantiomers.
- e.r. is defined as the enantiomeric ratio *S/R*.
- k_{rel} gives the relative rate to be calculated.

Preconditions:

- There is no (significant degree of an) enantioselectivity-eroding background reaction.
- The rate laws of the single-catalyst reactions are identical.
- There is no change in the reaction order during the course of the reaction.
- Identical reagent and catalyst concentrations are used in all experiments.
- The parallel reactions occurring in the competition experiment do not interfere. Equimolar amounts of catalyst 1 and 2 are used.

Measured values: e.r.₁, e.r.₂, and e.r._{cp}

Primary equations:

<p>(A) $k_{\text{rel}} = [P_1] / [P_2] = \text{constant}$</p> <p>(B) $[P_1] = [S_1] + [R_1]$</p> <p>(E) $\text{e.r.}_2 = [S_2] / [R_2]$</p> <p>(H) $\text{e.r.}_{\text{cp}} = [S_{\text{cp}}] / [R_{\text{cp}}]$</p>	<p>(Product distribution in non-interfering parallel reactions that obey the same rate law)</p> <p>(C) $[P_2] = [S_2] + [R_2]$</p> <p>(F) $[S_{\text{cp}}] = [S_1] + [S_2]$</p> <p>(D) $\text{e.r.}_1 = [S_1] / [R_1]$</p> <p>(G) $[R_{\text{cp}}] = [R_1] + [R_2]$</p>
--	---

Derivation:

- From (A) and (B) – (E) follows:

$$k_{\text{rel}} = [P_1] / [P_2] = ([S_1] + [R_1]) / ([S_2] + [R_2]) = (\text{e.r.}_1 \cdot [R_1] + [R_1]) / (\text{e.r.}_2 \cdot [R_2] + [R_2])$$

$$= (\text{e.r.}_1 + 1) / (\text{e.r.}_2 + 1) \cdot [R_1] / [R_2] \quad (\text{J})$$

- From (H) and (D) – (G) follows:

$$\text{e.r.}_{\text{cp}} = [S_{\text{cp}}] / [R_{\text{cp}}] = ([S_1] + [S_2]) / ([R_1] + [R_2]) = (\text{e.r.}_1 \cdot [R_1] + \text{e.r.}_2 \cdot [R_2]) / ([R_1] + [R_2]) \quad (\text{K})$$

- Solving (K) for $[R_1] / [R_2]$ gives:

$$[R_1] / [R_2] = (\text{e.r.}_{\text{cp}} - \text{e.r.}_2) / (\text{e.r.}_1 - \text{e.r.}_{\text{cp}}) \quad (\text{L})$$

- Substitution of $[R_1] / [R_2]$ in (J) with (L) gives equation (1):

$$k_{\text{rel}} = \frac{(\text{e.r.}_1 + 1) \cdot (\text{e.r.}_{\text{cp}} - \text{e.r.}_2)}{(\text{e.r.}_2 + 1) \cdot (\text{e.r.}_1 - \text{e.r.}_{\text{cp}})}$$

(1)

2. Experimental procedures for the synthesis of the prolinamine ligands **9** and **10**

All reactions with moisture-sensitive reagents were carried out under an argon atmosphere in anhydrous solvents, prepared using standard procedures.^[1] Commercially available reagents (highest quality available) were used as received. Reactions were monitored by thin layer chromatography on precoated silica gel (Macherey-Nagel, Alugram SIL G/UV254). Spots were visualized by UV light (254 nm) or by staining with aqueous KMnO₄, vanillin, or ceric ammonium molybdate. Silica gel (Macherey-Nagel, particle size 40–63 μm) was used for column chromatography. Optical rotations were recorded on a Jasco P-1020 polarimeter (10 cm cell). NMR spectra were taken on a Bruker Avance III HD 500 instrument and calibrated using the residual undeuterated solvent as an internal reference. The peak assignments in the ¹H and ¹³C NMR data were performed on basis of 2D NMR methods (COSY, HSQC, HMBC). Infrared spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer, high resolution mass spectra were recorded on a ThermoFisher Scientific Q-Exactive (Orbitrap) or a Bruker Daltonics micrOTOF focus mass spectrometer using ESI (electrospray ionization). The enantiomeric excess and the configuration of the β-nitro alcohols **3** were determined by HPLC analysis on chiral phase; the diastereomeric ratios were measured by ¹H NMR. Prolinols **14d**^[2] and **14e**^[3] and prolinamines **9a**,^[3] **9j-m**,^[4] **9n-r,t**,^[2] **10e-k,m**^[2] and **10l**^[4] were prepared according to literature procedures. Diamines **10d** and **9s** are commercially available. The preparations of **9b**, **12a**, **13a**, and **14a** and the general procedures for the enantioselective Henry reactions are given in the main article.

(*S*)-Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-cyclohexyl-5-oxopentanoate (**12b**)

A solution of the pyroglutamate **11** (3.65 g, 15.0 mmol) in anhydrous THF (45 mL) was treated at -40 °C with *c*HexMgCl (1.4 M in THF, 16.1 mL, 22.5 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to RT overnight. Sat. aq. NH₄Cl (150 mL) was added and the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (150 mL) and dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure and column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 8:1) afforded amino ketone **12b** (1.51 g, 4.61 mmol, 31%) as a colorless oil.

*R*_f = 0.26 (petroleum ether/EtOAc 6:1). [*α*]_D³¹ = -17.3 (*c* = 1.00 in MeOH). IR (ATR) *v*_{max} = 3362, 2934, 2859, 1748, 1709, 1519, 1450, 1367, 1248, 1167, 1053 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) *δ* = 1.07–1.34 (m, 5 H, *c*Hex-H), 1.39 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.62 (m, 1 H, *c*Hex-H), 1.76 (m, 4 H, *c*Hex-H), 1.85 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.06 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.29 (m, 1 H, *c*Hex-H), 2.43–2.59 (m, 2 H, 4-H₂), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 4.22 (m, 1 H, 2-H), 5.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, NH) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) *δ* = 25.7, 25.8 (C-*c*Hex), 26.4 (C-3), 28.3 (C(CH₃)₃), 28.5 (C-*c*Hex), 36.5 (C-4), 50.9 (C-*c*Hex), 52.5 (OCH₃), 53.1 (C-2), 80.0 (C(CH₃)₃), 155.5 (NCO₂), 173.1 (C-1), 213.0 (C-5) ppm. HRMS (ESI, pos.) *m/z* calcd for C₁₇H₂₉NO₅ [M + H]⁺ 328.21185, found 328.21179.

[1] W. L. F. Armarego, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Ed., Butterworth-Heinemann, Oxford, **2000**.

[2] F. Prause, J. Kaldun, B. Arensmeyer, B. Wennemann, B. Fröhlich, D. Scharnagel, M. Breuning, *Synthesis* **2015**, *47*, 575–586.

[3] D. Scharnagel, F. Prause, J. Kaldun, R. G. Haase and M. Breuning, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6623–6625.

[4] F. Prause, B. Arensmeyer, B. Fröhlich, M. Breuning, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2215–2226.

(S)-Methyl 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-5-(3,5-dimethylphenyl)-5-oxopentanoate (12c)

A solution of the pyroglutamate **11** (3.65 g, 15.0 mmol) in anhydrous THF (40 mL) was treated at -40 °C with 2,5-Me₂PhMgBr (22.5 mL, 1.0 M in THF, 22.5 mmol), prepared from 1-bromo-3,5-dimethylbenzene (6.12 mL, 8.33 g, 45.0 mmol) and Mg (1.31 g, 54.0 mmol) in anhydrous THF (39 mL). The reaction mixture was allowed to warm to RT overnight. Sat. aq. NH₄Cl (100 mL) was added and the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). The combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO₄. Column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 5:1–1:1) afforded amino ketone **12c** (4.09 g, 11.7 mmol, 78%) as a colorless oil.

R_f = 0.73 (petroleum ether/EtOAc 2:1). $[\alpha]_D^{31} = -9.1$ (c = 1.00 in MeOH). IR (ATR) ν_{\max} = 3376, 2985, 2934, 1748, 1714, 1686, 1520, 1437, 1367, 1247, 1161, 1051 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.41 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.05 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.28 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.35 (s, 6 H, Ar-CH₃), 3.00 (ddd, J = 17.8, 8.3, 6.0 Hz, 1 H, 4-*HH*), 3.10 (ddd, J = 17.8, 8.2, 6.6 Hz, 1 H, 4-*HH*), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 4.38 (m, 1 H, 2-H), 5.18 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, NH), 7.19 (s, 1 H, Ar-H), 7.54 (s, 2 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 21.3 (Ar-CH₃), 27.1 (C-3), 28.4 (C(CH₃)₃), 34.7 (C-4), 52.6 (OCH₃), 53.2 (C-2), 80.1 (C(CH₃)₃), 125.9 (CH-Ar), 132.9 (CH-Ar), 136.8, 138.3 (C_q-Ar), 155.6 (NCO₂), 173.1 (C-1), 199.4 (C-5) ppm. HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for C₁₉H₂₇NO₅ [M + H]⁺ 350.19620, found 350.19601.

(2S,5R)-1-*tert*-Butyl 2-methyl 5-cyclohexylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (13b)

NaBH(OAc)₃ (615 mg, 2.90 mmol) was added at 0 °C to a solution of the amino ketone **12b** (731 mg, 2.23 mmol) in EtOAc (12 mL). After 10 min, TFA (739 μ L, 1.09 g, 9.59 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at RT. Sat. aq. NaHCO₃ (50 mL) was added and the reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated. Column chromatography (silica gel, petroleum ether–EtOAc, 10:1–5:1) provided diastereomerically pure **3b** (488 mg, 1.57 mmol, 70%) as a colorless oil.

R_f = 0.47 (petroleum ether/EtOAc 6:1). $[\alpha]_D^{31} = -9.9$ (c = 1.00 in MeOH). IR (ATR) ν_{\max} = 2924, 2852, 1756, 1695, 1449, 1366, 1253, 1162, 1108 cm⁻¹. ¹H NMR* (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.86 (m, 1 H, cHex-H), 0.93–1.12 (m, 2 H, cHex-H), 1.17 (m, 2 H, cHex-H), 1.36 (s, 5.7 H, C(CH₃)₃), 1.42 (s, 3.3 H, C(CH₃)₃), 1.44–1.66 (m, 2 H, 4-*HH*, cHex-H), 1.66–1.92 (m, 7 H, 3-*HH*, 4-*HH*, cHex-H), 2.14 (m, 1 H, 3-*HH*), 3.59 (t, J = 7.0 Hz, 0.4 H, 5-H), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 3.69 (m, 0.6 H, 5-H), 4.14 (m, 0.6 H, 2-H), 4.27 (t, J = 8.2 Hz, 0.4 H, 2-H) ppm. ¹³C NMR* (125 MHz, CDCl₃) δ = 26.3, 26.4 (C-4), 26.5, 26.6, 26.7, 26.9 (C-cHex), 28.3, 28.5 (C(CH₃)₃), 27.7, 29.1 (C-3), 29.30, 29.34, 30.2, 30.5 (C-cHex), 41.3, 41.5 (C-cHex), 51.9, 52.1 (OCH₃), 59.8, 60.3 (C-2), 63.4, 63.5 (C-5), 79.8, 79.9 (C(CH₃)₃), 154.6, 155.2 (1-CO₂), 173.9, 174.2 (2-CO₂) ppm. HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for C₁₇H₂₉NO₄ [M + H]⁺ 312.21693, found 312.21677. * 60:40 mixture of rotamers.

(2*S*,5*R*)-1-*tert*-Butyl 2-methyl 5-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate (13c)

A solution of the amino ketone **12c** (4.01 g, 11.5 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (115 mL) was treated at RT with TFA (17.7 mL, 26.1 g, 229 mmol) and stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting orange oil was diluted five times with CH₂Cl₂ (150 mL) and evaporated again, in order to remove excess TFA. NaBH₄ (866 mg, 22.9 mmol) was slowly added at 0 °C to a solution of the residue in MeOH (180 mL). After stirring overnight at RT, the solvent was removed. The resulting oil was diluted four times with MeOH (150 mL) and evaporated again. The residue was suspended in anhydrous CH₂Cl₂ (230 mL) and NEt₃ (2.39 mL, 1.74 g, 17.2 mmol), Boc₂O (3.76 g, 17.2 mmol), and DMAP (70.0 mg, 573 μmol) were added at RT. After stirring overnight, sat. aq. NH₄Cl (100 mL) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 300 mL) and the combined organic layers were washed with brine (100 mL) and dried over MgSO₄. Removal of the solvent and column chromatography (silica gel, petrol ether–EtOAc, 5:1) afforded a 93:7 mixture of pyrrolidine **13c** and its C5-epimer 5-*epi*-**13c** (2.25 g, 6.79 mmol, 59%) as a colorless oil.

R_f = 0.43 (petroleum ether/EtOAc 5:1). $[\alpha]_D^{32} = +21.0$ (c = 1.00 in MeOH). IR (ATR) ν_{\max} = 2974, 2934, 1754, 1694, 1607, 1455, 1390, 1366, 1200, 1160, 1119 cm⁻¹. ¹H NMR* (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.15 (s, 5 H, C(CH₃)₃), 1.41 (s, 4 H, C(CH₃)₃), 1.93 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.06 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.17 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.27 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.31 (s, 6 H, Ar-CH₃), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 4.34 (m, 0.46 H, 2-H), 4.46 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 0.54 H, 2-H), 4.66 (m, 0.58 H, 5-H), 4.91 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 0.53 H, 5-H), 6.85 (s, 1 H, Ar-H), 7.16 (s, 2 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR* (125 MHz, CDCl₃) δ = 21.4, 21.5 (Ar-CH₃), 28.0, 28.2 (C(CH₃)₃), 28.7, 28.9 (C-3), 34.5, 35.4 (C-4), 51.9, 52.1 (OCH₃), 60.2, 60.8 (C-2), 62.1, 62.9 (C-5), 79.9, 80.2 (C(CH₃)₃), 123.8, 124.2, 128.2, 128.5 (CH-Ar), 137.4, 137.7, 143.2, 143.9 (C_q-Ar), 153.8, 154.5 (1-CO₂), 173.5, 173.7 (2-CO₂) ppm. HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for C₁₉H₂₇NO₄ [M + H]⁺ 334.20128, found 334.20122. * 55:45 mixture of rotamers; signals of the minor diastereomer are not listed.

Reduction of the esters 13 with LAH

General procedure (GP-1): LiAlH₄ (7.0 equiv.) was added at 0 °C to a solution of the pyrrolidine ester **13** (1.0 equiv.) in anhydrous THF (5.5 mL/mmol **13**). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and then refluxed for 20–35 h. The resulting suspension was diluted with Et₂O (6 mL/mmol **13**) and treated with sat. aq. Na₂SO₄ until H₂ evolution ceased. The resulting mixture was filtered through a pad of celite® and the filter cake was rinsed with CH₂Cl₂–MeOH (9:1, 75 mL/mmol **13**). Evaporation of the solvent and column chromatography provided amino alcohol **14**.

(2*R*,5*S*)-2-Cyclohexyl-5-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidine (14b) According to GP-1, pyrrolidine ester **13b** (1.60 g, 5.12 mmol) was reduced with LAH (1.36 g, 35.8 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH, 9:1–4:1), prolinol **14b** (956 mg, 4.84 mmol, 95%) as a colorless oil.

$R_f = 0.31$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5). $[\alpha]_D^{32} = +30.5$ ($c = 1.00$ in MeOH). IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3353, 2922, 2851, 2787, 1653, 1448, 1051, 1031 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.88\text{--}1.04$ (m, 2 H, cHex-H), 1.05–1.29 (m, 3 H, cHex-H), 1.45–1.81 (m, 10 H, 3-H₂, 4-H₂, cHex-H), 2.30 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.38 (m, 1 H, 2-H), 2.59 (m, 1 H, 5-H), 3.00–3.85 (br s, 1 H, OH), 3.38 (dd, $J = 10.8, 2.1 \text{ Hz}$, 1 H, 5-CHH), 3.65 (dd, $J = 10.8, 3.5 \text{ Hz}$, 1 H, 5-CHH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 25.3, 26.2, 26.38$ (C-cHex), 26.42 (C-4), 26.9 (C-cHex), 27.0 (C-3), 31.2 (C-cHex), 39.7 (C-cHex), 39.9 (1-CH₃), 61.0 (5-CH₂), 67.6 (C-5), 72.0 (C-2) ppm. HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}$ $[M + H]^+$ 198.18524, found 198.18439.

(2*R*,5*S*)-2-(3,5-Dimethylphenyl)-5-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidine (14c) According to GP-1, a 93:7 mixture of the pyrrolidine ester **13c** and its C5-epimer (2.25 g, 6.75 mmol) was reduced with LAH (1.79 g, 47.2 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH}$, 19:1–9:1), prolinol **14c** (1.35 g, 6.16 mmol, 91%) as a colorless oil.

$R_f = 0.43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25%) 95:4.5:0.5). $[\alpha]_D^{32} = +75.9$ ($c = 1.00$ in MeOH). IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3392, 2945, 2863, 2782, 1771, 1606, 1456, 1240, 1151, 1082, 1035 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.67$ (m, 1 H, 3-HH), 1.95 (m, 2 H, 4-H₂), 2.05 (m, 1 H, 3-HH), 2.16 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.31 (s, 6 H, Ar-CH₃), 2.65 (m, 1 H, 5-H), 2.75–3.00 (br s, 1 H, OH), 3.34 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 3.50 (d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1H, 5-CHH), 3.77 (d, $J = 9.7 \text{ Hz}$, 1 H, 5-CHH), 6.90 (s, 1 H, Ar-H), 6.94 (s, 2 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.0$ (Ar-CH₃), 26.0 (C-4), 33.9 (C-3), 38.5 (1-CH₃), 61.9 (5-CH₂), 66.5 (C-5), 72.2 (C-2), 124.7, 128.6 (CH-Ar), 137.3, 142.5 (C_q-Ar) ppm. HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ $[M + H]^+$ 220.16959, found 220.16992.

Mesylation and amination of the prolinols 14

General procedure (GP-2): MsCl (1.10–1.50 equiv.) and NEt₃ (3.0 equiv.) were added at 0 °C to a solution of the prolinol **14** (1.0 equiv.) in anhydrous CH_2Cl_2 (12 mL/mmol **14**). After 1–3 d at RT, an excess of the amine (5–30 equiv.) was added and stirring was continued for 3 d. Evaporation of the solvent and column chromatography provided prolinamines **9** and **10**.

(2*R*,5*S*)-2-Cyclohexyl-1-methyl-5-((methylamino)methyl)pyrrolidine (9c) According to GP-2, prolinol **14b** (64.5 mg, 327 μmol) was mesylated and treated with methylamine (aq., 40%, 1.30 mL, 1.16 g, 9.81 mmol) and MeOH (4.0 mL) to give, after column chromatography (silica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH--NH}_3$ (aq., 25%), 97:2.7:0.3), prolinamine **9c** (38.7 mg, 184 μmol , 56%) as a yellowish oil.

$R_f = 0.32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25%) 90:9:1). $[\alpha]_D^{32} = +13.5$ ($c = 0.50$ in MeOH). IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2925, 2851, 2783, 1769, 1448, 1241, 1130, 1056 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.80\text{--}1.03$ (m, 2 H, 3-HH, cHex-H), 1.05–1.30 (m, 3 H, cHex-H), 1.41 (m, 1 H, cHex-H), 1.56 (m, 4 H, 3-HH, 4-HH, cHex-H), 1.61–1.87 (m, 6 H, 4-HH, cHex-H, NH), 2.19 (ddd, $J = 12.0, 7.5, 4.8 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 2.22 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.43 (s, 3 H, NHCH₃), 2.45 (m, 1 H, 5-H), 2.52 (dd, $J = 11.2, 5.7 \text{ Hz}$, 1 H, 5-CHH), 2.61 (dd, $J = 11.2, 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, 5-CHH) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 25.0, 26.5,$

26.6, 27.1, 27.2 (C-*c*Hex), 27.9 (C-4), 31.3 (C-3), 37.1 (NHCH₃), 40.3 (C-*c*Hex), 40.6 (1-CH₃), 55.0 (5-CH₂), 66.2 (C-5), 72.0 (C-2) ppm. HRMS (ESI, pos.) *m/z* calcd for C₁₃H₂₆N₂ [M + H]⁺ 211.21688, found 211.21688.

(2*R*,5*S*)-2-(3,5-Dimethylphenyl)-1-methyl-5-((methylamino)methyl)pyrrolidine (9d) According to GP-2, prolinol **14c** (71.7 mg, 327 μmol) was mesylated and treated with methylamine (aq., 40%, 1.30 mL, 1.16 g, 9.81 mmol) and MeOH (4.0 mL) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq., 25%), 90:9:1), prolinamine **9d** (58.0 mg, 250 μmol, 76%) as a yellowish oil.

R_f = 0.44 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25%) 90:9:1). [α]_D³² = +52.6 (*c* = 1.00 in MeOH). IR (ATR) *v*_{max} = 3320, 2943, 2837, 2779, 1650, 1606, 1466, 1203, 1134, 1046 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.68 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.82 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.91-2.06 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.14 (s, 3H, 1-CH₃), 2.30 (s, 6 H, Ar-CH₃), 2.52 (s, 3 H, NHCH₃), 2.56 (m, 1 H, 5-H), 2.68 (dd, *J* = 11.4, 5.8 Hz, 5-*CHH*), 2.76 (m, 1 H, 5-*CHH*), 3.18 (dd, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.87 (s, 1 H, Ar-H), 6.95 (s, 2 H, Ar-H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 21.5 (Ar-CH₃), 27.9 (C-4), 34.2 (C-3), 37.1 (NHCH₃), 39.5 (1-CH₃), 55.0 (5-CH₂), 65.6 (C-5), 72.7 (C-2), 125.2, 128.9 (CH-Ar), 137.9, 143.6 (C_q-Ar) ppm. HRMS (ESI, pos.) *m/z* calcd for C₁₅H₂₄N₂ [M + H]⁺ 233.20123, found 233.20236.

(2*S*,5*S*)-1,2-Dimethyl-5-((methylamino)methyl)pyrrolidine (9e) According to GP-2, prolinol **14d** (100 mg, 774 μmol) was mesylated and treated with *N*-methylbenzylamine (2.00 mL, 1.88 g, 15.5 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂–MeOH–NH₃ (aq., 25%), 95:4.5:0.5), (2*S*,5*S*)-2-((benzyl(methyl)amino)methyl)-1,5-dimethylpyrrolidine (113 mg, 486 μmol, 63%) as colorless oil.

R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25%) 90:9:1). [α]_D²⁶ = -49.1 (*c* = 1.00 in MeOH). IR (ATR) *v*_{max} = 2962, 2836, 2778, 1495, 1453, 1372, 1205, 1126, 1022 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H, 5-CH₃), 1.33 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.50 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.81 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.92 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.18 (m, 1 H, 5-H), 2.20 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.30 (s, 3 H, NCH₃), 2.35 (dd, *J* = 11.6, 8.3 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.40 (m, 1 H, 2-H), 2.54 (dd, *J* = 11.6, 3.5 Hz, 1 H, 2-*CHH*), 3.41 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 3.57 (d, *J* = 13.1 Hz, 1 H, NCH₂Ph), 7.23 (m, 1 H, Ph-H), 7.30 (m, 4 H, Ph-H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 19.0 (5-CH₃), 28.7 (C-3), 31.6 (C-4), 39.5 (1-CH₃), 43.2 (NCH₃), 63.0 (2-CH₂), 63.2 (C-5), 63.3 (NCH₂Ph), 65.3 (C-2), 127.0, 128.3, 129.2 (CH-Ph), 139.3 (C_q-Ph) ppm. HRMS (ESI, pos.) *m/z* calcd for C₁₅H₂₄N₂ [M + H]⁺ 233.20123, found 233.20061.

A solution of this prolinamine (58.0 mg, 250 μmol) in MeOH (2 mL) was treated with 10% HCl in MeOH (1 mL) and 20% Pd(OH)₂/C (48 mg, 68.4 μmol) was added. After hydrogenation (1 bar) for 2 h at 60 °C the mixture was filtered over a plug of celite® and the solvent was evaporated. The crude product was partitioned between 20% aq. KOH (4 mL) and Et₂O (10 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (5 × 10 mL) and the combined organic

layers were dried over MgSO₄. Careful removal of the solvent at 40 °C/100 mbar (note: the product is highly volatile!) provided prolinamine **9e** (23.0 mg, 161 μmol, 83%) as a colorless oil.

$R_f = 0.13$ (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25%) 90:9:1). $[\alpha]_D^{26} = -15.9$ ($c = 1.00$ in MeOH). IR (ATR) $\nu_{\max} = 3348, 2959, 2844, 2786, 1682, 1542, 1460, 1377, 1192, 1126, 1036$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.09$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, 2-CH₃), 1.36 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.59 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.84 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.00 (s, 1 H, NH), 2.25 (m, 1 H, 2-H), 2.27 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.40 (m, 1 H, 5-H), 2.47 (s, 3 H, NHCH₃), 2.55 (dd, $J = 11.4, 6.7$ Hz, 1 H, 5-*CHH*), 2.74 (dd, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 1 H, 5-*CHH*) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) $\delta = 19.3$ (2-CH₃), 27.5 (C-4), 32.0 (C-3), 37.1 (NHCH₃), 39.3 (1-CH₃), 55.7 (5-CH₂), 63.0 (C-2), 66.6 (C-5) ppm. HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for C₈H₁₉N₂ [M + H]⁺ 143.15428, found 143.15402.

(2*S*,5*R*)-2-((2-Hydroxyethylamino)methyl)-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (9h) According to GP-2, prolinol **14e** (180 mg, 941 μmol) was mesylated and treated with 2-aminoethanol (282 μL, 287 mg, 4.71 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq., 25%), 95:4.5:0.5-80:18:2), prolinamine **9h** (110 mg, 469 μmol, 50%) as a colorless oil.

$R_f = 0.42$ (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25%) 85:13.5:1.5). $[\alpha]_D^{29} = +52.9$ ($c = 1.00$ in MeOH). IR (ATR) $\nu_{\max} = 3299, 2946, 2837, 2784, 1491, 1452, 1078, 1058, 1033, 755, 699$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.69$ (m, 1 H, 4-*HH*), 1.86 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.98 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.06 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.15 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.63 (m, 1 H, 2-H), 2.74 (dd, $J = 11.6, 5.5$ Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.78-2.95 (m, 5 H, 2-*CHH*, NHCH₂CH₂OH), 3.29 (dd, $J = 9.9, 6.6$ Hz, 1 H, 5-H), 3.68 (m, 2 H, CH₂OH), 7.23 (m, 1 H, Ph-H), 7.32 (m, 4 H, Ph-H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) $\delta = 27.7$ (C-3), 34.3 (C-4), 39.4 (1-CH₃), 51.5 (NHCH₂CH₂OH), 51.8 (2-CH₂), 60.5 (CH₂OH), 65.8 (C-2), 72.6 (C-5), 127.1, 127.4, 128.4 (CH-Ph), 143.6 (C_q-Ph) ppm. HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for C₁₄H₂₃N₂O [M + H]⁺ 235.18049, found 235.18063.

(2*S*,5*R*)-2-((2-Methoxyethylamino)methyl)-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (9i) According to GP-2, prolinol **14e** (225 mg, 1.18 mmol) was mesylated and treated with 2-methoxyethanamine (3.08 mL, 2.66 g, 35.4 mmol) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq., 25%), 98:1.8:0.2-90:9:1), prolinamine **9i** (213 mg, 858 μmol, 73%) as a colorless oil.

$R_f = 0.28$ (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25%) 90:9:1). $[\alpha]_D^{28} = +52.0$ ($c = 1.00$ in MeOH). IR (ATR) $\nu_{\max} = 2939, 2875, 2818, 2786, 1452, 1197, 1115, 1073, 756, 699$ cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.68$ (m, 1 H, 4-*HH*), 1.80 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.98 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.05 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.15 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.39 (s, 1 H, NH), 2.61 (m, 1 H, 2-H), 2.71 (dd, $J = 11.3, 6.4$ Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.83 (dd, $J = 11.3, 3.6$ Hz, 1 H, 2-*CHH*), 2.87 (m, 2 H, NHCH₂CH₂O), 3.28 (dd, $J = 9.7, 6.6$ Hz, 1 H, 5-H), 3.38 (s, 3 H, OCH₃), 3.54 (t, $J = 5.2$ Hz, 2 H, CH₂O), 7.21 (m, 1 H, Ph-H), 7.29 (m, 2 H, Ph-H), 7.34 (m, 2 H, Ph-H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) $\delta = 28.1$ (C-3), 34.3 (C-4), 39.4 (1-CH₃), 49.9 (NHCH₂CH₂O), 53.2 (2-CH₂), 58.9 (OCH₃), 65.8 (C-2), 71.9 (CH₂O), 72.5 (C-5), 127.0, 127.4,

128.3 (CH-Ph), 143.9 (C_q-Ph) ppm. HRMS (ESI, pos.) *m/z* calcd for C₁₅H₂₅N₂O [M + H]⁺ 249.19614, found 249.19605.

(2*R*,5*S*)-2-Cyclopentyl-5-((dimethylamino)methyl)-1-methylpyrrolidine (10a) According to GP-2, prolinol **14a** (60.0 mg, 327 μmol) was mesylated and treated with dimethylamine (aq., 40%, 595 μL, 529 mg 4.91 mmol) and MeOH (4.0 mL) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq., 25%), 95:4.5:0.5), prolinamine **10a** (39.0 mg, 185 μmol, 57%) as a brownish oil.

R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25%) 90:9:1). [α]_D²⁵ = -24.4 (*c* = 1.00 in MeOH). IR (ATR) *v*_{max} = 2947, 2866, 2764, 1456, 1206, 1155 1032 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.18 (m, 2 H, *c*Pent-H), 1.48 (m, 5 H, 3-*HH*, 4-*HH*, *c*Pent-H), 1.59 (m, 2 H, *c*Pent-H), 1.72 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.80 (m, 1 H, *c*Pent-H), 1.85-2.01 (m, 2 H, 4-*HH*, *c*Pent-H), 2.22 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.24 (m, 2 H, 2-H, 5-*CHH*), 2.34 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.39 (m, 2 H, 5-H, 5-*CHH*) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 25.3, 26.0 (C-*c*Pent), 26.9 (C-3), 28.4 (C-*c*Pent), 29.3 (C-4), 31.2 (C-*c*Pent), 41.1 (1-CH₃), 43.7 (C-*c*Pent), 46.5 (N(CH₃)₂), 65.2 (5-CH₂), 65.9 (C-5), 71.8 (C-2) ppm. HRMS (ESI, pos.) *m/z* calcd for C₁₃H₂₆N₂ [M + H]⁺ 211.21688, found 211.21620.

(2*R*,5*S*)-2-Cyclohexyl-5-((dimethylamino)methyl)-1-methylpyrrolidine (10b) According to GP-2, prolinol **14b** (61.7 mg, 327 μmol) was mesylated and treated with dimethylamine (aq., 40%, 595 μL, 529 mg 4.91 mmol) and MeOH (4.0 mL) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq., 25%), 95:4.5:0.5), prolinamine **10b** (41.4 mg, 185 μmol, 57%) as a yellow oil.

R_f = 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (aq., 25%) 90:9:1). [α]_D²⁵ = -9.4 (*c* = 1.00 in MeOH). IR (ATR) *v*_{max} = 2923, 2851, 2766, 1449, 1345, 1156, 1031 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.86-1.02 (m, 2 H, *c*Hex-H), 1.05-1.29 (m, 3 H, *c*Hex-H), 1.44 (m, 2 H, 4-*HH*, *c*Hex-H), 1.57 (m, 3 H, 3-H₂, *c*Hex-H), 1.63-1.79 (m, 4 H, *c*Hex-H), 1.90 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.22 (m, 2 H, 2-H, 5-*CHH*), 2.27 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.30 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.44 (m, 2 H, 5-H, 5-*CHH*) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ = 24.6 (C-3), 26.5, 26.6, 27.1, 27.2 (C-*c*Hex), 29.7 (C-4), 31.3, 40.0 (C-*c*Hex), 40.8 (1-CH₃), 46.6 (N(CH₃)₂), 65.2 (5-CH₂), 65.4 (C-5), 72.3 (C-2) ppm. HRMS (ESI, pos.) *m/z* calcd for C₁₄H₂₈N₂ [M + H]⁺ 225.23253, found 225.23183.

(2*S*,5*R*)-2-((Dimethylamino)methyl)-5-(3,5-dimethylphenyl)-1-methylpyrrolidine (10c) According to GP-2, prolinol **14c** (71.7 mg, 327 μmol) was mesylated and treated with dimethylamine (aq., 40%, 595 μL, 529 mg 4.91 mmol) and MeOH (4.0 mL) to give, after column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (aq., 25%), 95:4.5:0.5), prolinamine **10c** (59.0 mg, 239 μmol, 73%) as a yellow oil.

$R_f = 0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25%) 95:4.5:0.5). $[\alpha]_D^{32} = +27.3$ ($c = 1.00$ in MeOH). IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 2945, 2817, 2764, 1606, 1456, 1261, 1201, 1157, 1034 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.73$ (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.05 (m, 2 H, 3-*HH*, 4-*HH*), 2.19 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.30 (s, 6 H, Ar- CH_3), 2.37 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.46 (dd, $J = 11.5, 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 2-*CHH*), 2.58 (m, 1 H, 2-H), 2.60 (dd, $J = 11.5, 3.5 \text{ Hz}$, 1 H, 2-*CHH*) 3.17 (dd, $J = 9.1, 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 6.87 (s, 1 H, Ar-H), 6.95 (s, 2 H, Ar-H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.5$ (Ar- CH_3), 29.5 (C-3), 33.8 (C-4) 39.8 (1- CH_3), 46.5 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 64.6 (C-2), 65.2 (2- CH_2), 72.8 (C-5), 125.3, 128.9 (CH-Ar), 137.9, 143.4 (C_q -Ar) ppm. HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 247.21688, found 247.21634.

(2*S*,5*R*)-2-((Acetylamino)methyl)-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (9f)

The primary prolinamine **9n**^[2] (110 mg, 578 μmol) was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL), and NEt_3 (88.8 μL , 64.3 mg, 636 μmol) and Ac_2O (60.1 μL , 64.9 mg, 636 μmol) were added dropwise. The solvent was evaporated after 3 h at RT and residue was purified by column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 -MeOH- NH_3 (aq., 25%), 97:2.7:0.3–95:4.5:0.5) to give prolinamine **9f** (123 mg, 529 μmol , 92%) as a colorless oil.

$R_f = 0.23$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25%) 95:4.5:0.5). $[\alpha]_D^{28} = +10.2$ ($c = 0.50$ in MeOH). IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3289, 2949, 2843, 2782, 1647, 1549, 1452, 1368, 1279, 1193, 1041 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.61$ (m, 1 H, 4-*HH*), 1.68 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.92 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.03 (s, 3 H, NCOCH_3), 2.07 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.12 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.66 (m, 1 H, 2-H), 3.16 (ddd, $J = 13.7, 4.0, 2.8 \text{ Hz}$, 1 H, 2-*CHH*), 3.30 (dd, $J = 9.2, 7.0 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H), 3.65 (ddd, $J = 13.7, 7.9, 2.4 \text{ Hz}$, 1 H, 2-*CHH*), 6.2 (s, 1 H, NH), 7.24 (m, 1 H, Ph-H), 7.31 (m, 4 H, Ph-H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 23.4$ (NCOCH_3), 26.7 (C-3), 34.0 (C-4), 38.5 (1- CH_3), 40.2 (2- CH_2), 64.3 (C-2), 72.0 (C-5), 127.16, 127.22, 128.5 (CH-Ph), 143.2 (C_q -Ph), 170.6 (NCOCH_3) ppm. HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 233.16484, found 233.16491.

(2*S*,5*R*)-2-((Methanesulfonylamino)methyl)-1-methyl-5-phenylpyrrolidine (9g)

The primary prolinamine **9n**^[2] (100 mg, 526 μmol) was dissolved in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL), and NEt_3 (80.7 μL , 58.5 mg, 578 μmol) and MsCl (44.7 μL , 66.2 mg, 578 μmol) were added dropwise. The solvent was evaporated after 1.5 h at RT and residue was purified by column chromatography (silica gel, CH_2Cl_2 -MeOH- NH_3 (aq., 25%), 98:1.8:0.3) to give prolinamine **9g** (133 mg, 496 μmol , 94%) as a colorless oil.

$R_f = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq., 25%) 98:1.8:0.2). $[\alpha]_D^{32} = +31.0$ ($c = 1.00$ in MeOH). IR (ATR) $\nu_{\text{max}} = 3257, 2958, 2790, 1490, 1397, 1326, 1309, 1163, 1147, 1020, 993 \text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.68$ (m, 1 H, 4-*HH*), 1.90 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.98 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.08 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.13 (s, 3 H, 1- CH_3), 2.72 (m, 1 H, 2-H), 3.01 (s, 3 H, SO_2CH_3), 3.23 (m, 1 H, 2-*CHH*), 3.30 (dd, $J = 12.0, 3.8 \text{ Hz}$, 1 H, 2-*CHH*), 3.34 (dd, $J = 9.9, 6.7 \text{ Hz}$, 1 H, C-5), 5.10 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 7.25 (m, 1 H, Ph-H), 7.32 (m, 4 H, Ph-H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 26.5$ (C-3), 34.0 (C-4), 38.4 (1- CH_3), 39.9 (SO_2CH_3), 44.0 (2- CH_2), 64.1 (C-2), 72.1 (C-5), 127.27, 127.34, 128.5 (CH-Ph),

142.8 (C_q-Ph) ppm. HRMS (ESI, pos.) m/z calcd for C₁₃H₂₁N₂O₂S [M + H]⁺ 269.13183, found 269.13175.

Gram-scale Henry reaction of 2a and b catalyzed by CuBr₂-9a

To a solution of diamine **9a** (22.5 mg, 110 μmol) in anhydrous THF (6.0 mL), anhydrous CuBr₂ (22.3 mg, 100 μmol), MeNO₂ (**2a**, 6.0 mL, 6.84 g, 112 mmol), and the respective aldehyde (**1a**: 1.06 g, 10.0 mmol, 1.01 mL; **1b**: 1.51 g, 10.0 mmol) were added successively at RT. The mixture was ultrasonicated for 10 min to give a clear, brownish solution and then cooled to -25 °C. NEt₃ (10.4 μL, 7.59 mg, 7.50 μmol) was added and the resulting blue-green solution was stirred for 70 h (**1a**) and 42 h (**1b**). The crude reaction mixture was purified by column chromatography (silica gel, hexanes/EtOAc 1:0 → 4:1) to afford the corresponding β-nitro alcohols (**3a**: 1.57 g, 9.39 mmol, 94%, 99.0% ee, colorless oil; **3b**: 1.99 g, 9.39 mmol, 94%, 98.9% ee, yellowish solid). The enantiomeric excess of **3a,b** was determined by HPLC on chiral phase.^[3]

3. HPLC analysis of the β -nitro alcohols 3

Measurement of the enantiomeric excess (ee): The ee of each β -nitro alcohol **3** was determined by HPLC (Knauer HPLC pump type 64.00, Knauer UV/VIS variable wavelength monitor type A0293 or Waters Alliance HPLC, Waters 2695 Separation Module, Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector) on chiral phase (Daicel Chiralcel OD-3, Daicel Chiralpak AD-H, Daicel Chiralcel OJ-H) with accuracy of integration of up to $\pm 0.1\%$. Many of the enantioselective Henry reactions were repeated, always providing the virtually same enantiomeric excesses ($\Delta ee = \pm 0.2\%$).

Determination of the relative and absolute configuration of the major enantiomer:

For the β -nitro alcohols **3a-g,i,j** the absolute configuration was assigned by comparison with literature data.^[3,5] In the case of the product **3h**, the major enantiomer was assigned under the assumption that the sense of asymmetric induction was the same as for all other derivatives (*re*-attack on the carbonyl group, see ref. 3). The relative configuration of the diastereomeric β -nitro alcohols **3f-i** was confirmed by comparison of the NMR spectroscopic data with those given in literature.^[5]

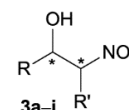


Table S1. HPLC analysis on chiral phase.

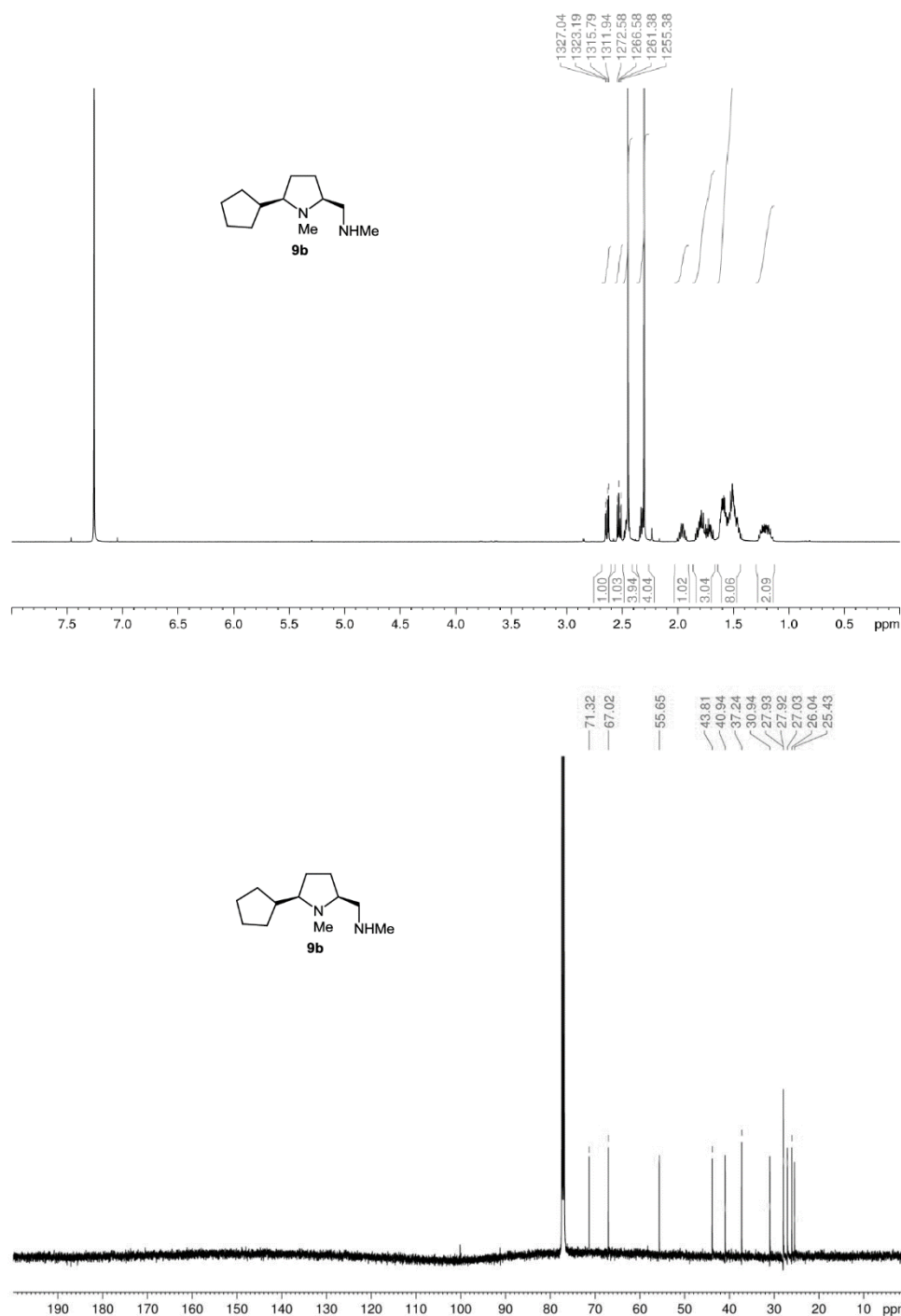
Compound	R	R'	Enantiomer Analysis: HPLC Conditions					Ref. ^[c]
			Column ^[a]	Solvent System <i>n</i> -Hexane/ <i>i</i> PrOH	Flow [ml/min]	<i>t_r</i> (<i>R</i>) [min] ^[b]	<i>t_r</i> (<i>S</i>) [min] ^[b]	
3a	Ph	H	OD-3	85:15	0.8	12.6	14.9	[3]
3b	2-O ₂ N-Ph	H	OD-3	80:20	0.7	11.5	12.2	[3]
3c	2-MeO-Ph	H	OD-3	90:10	0.9	14.0	16.8	[3]
3d	<i>n</i> Oct	H	AD-H	95:5	0.8	14.3	20.2	[3]
3e	3-pyridyl	H	OJ-H	75:25	0.8	15.5	19.5	[5a]
3f	Ph	Me	AD-H	95:5	0.9	17.2 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 23.6 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	21.1 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) 15.2 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	[5b,c]
3g	Ph	Et	OD-3	95:5	0.9	13.9 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 16.6 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	20.6 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) 23.3 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	[5b,c]
3h ^[d]	Ph	CH ₂ OTBS	OD-3	95:5	0.9	10.4 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 12.2 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	14.2 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) 19.3 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	[5d]
3i	<i>c</i> Hex	Et	AD-H	97:3 ^[e]	0.8	19.7 (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>) 62.1 (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)	20.9 (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) 23.7 (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)	[5b,c]
3j	4-O ₂ N-Ph	H	OD-3	85:15	0.8	18.5	23.5	[3]

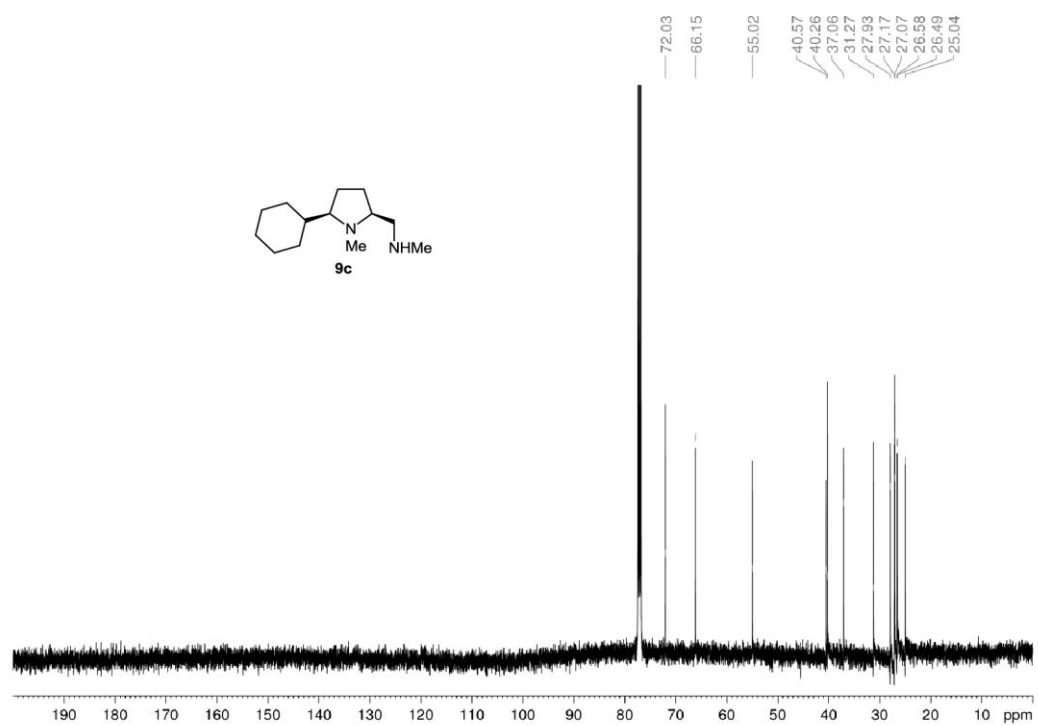
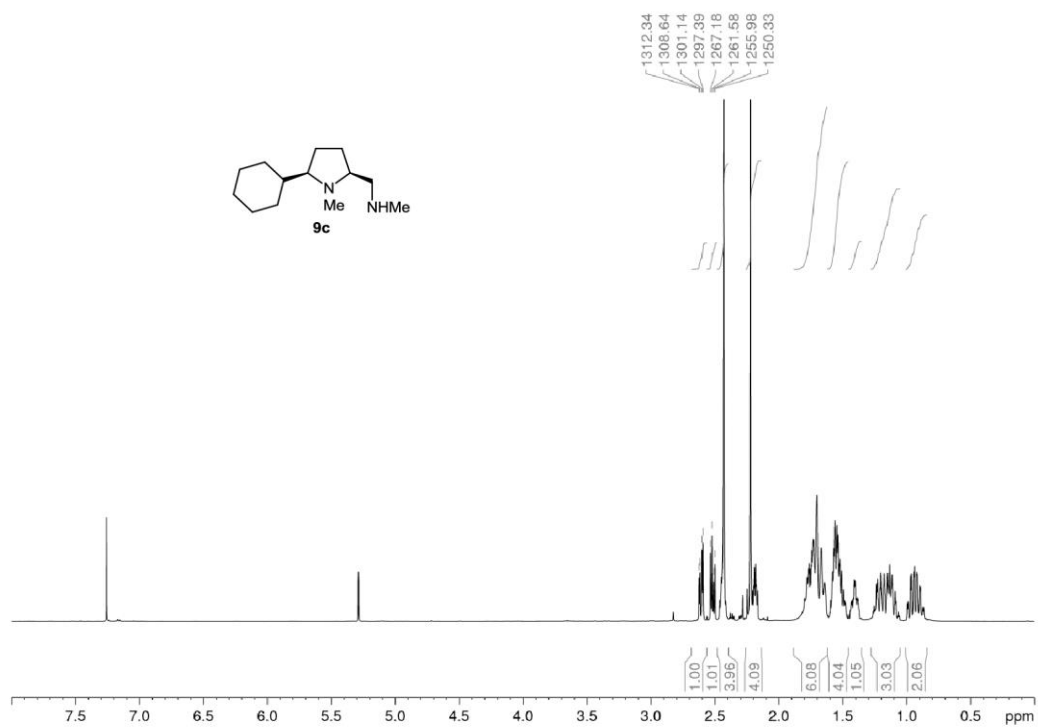
[a] OD-3: Daicel Chiralcel OD-3; AD-H: Daicel Chiralpak AD-H; OJ-H: Daicel Chiralcel OJ-H. [b] Retention time. [c] Reference data for NMR spectra and enantiomer analysis by HPLC on chiral phase.^[3,5] [d] The absolute and relative configuration of the major enantiomer was tentatively assigned under the assumption of a *re*-attack on the carbonyl group. [e] As the polar eluent, EtOH was used instead of *i*PrOH.

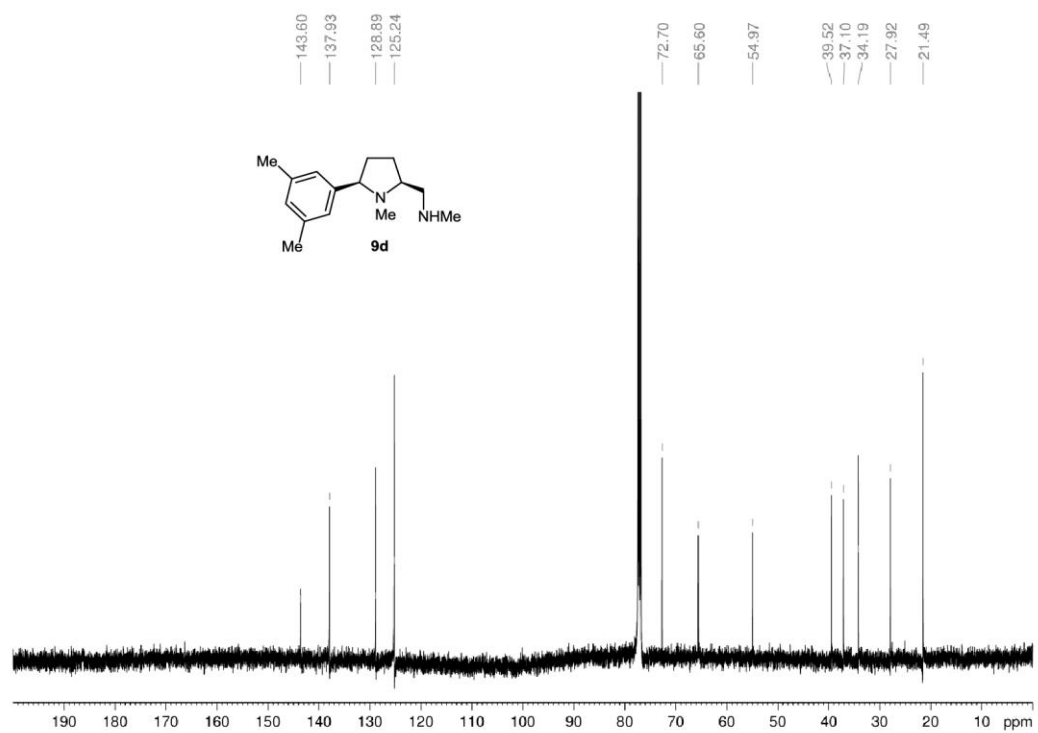
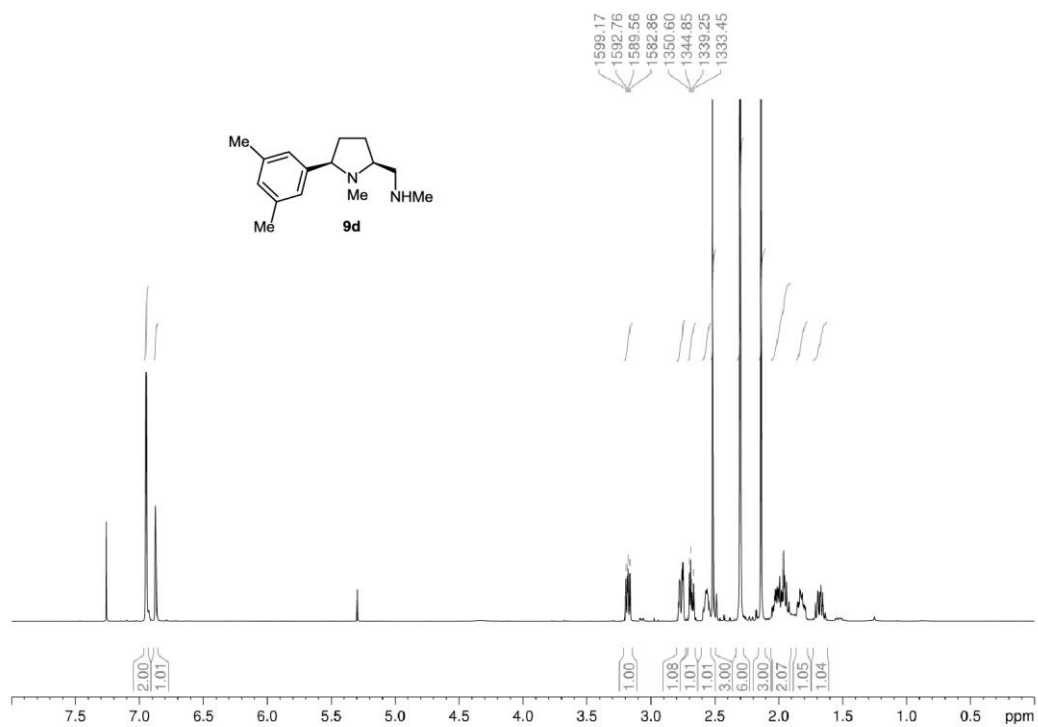
[5] a) X.-G. Liu, J.-J. Jiang, M. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2773-2781; b) D. Scharnagel, A. Müller, F. Prause, M. Eck, J. Goller, W. Milius, M. Breuning, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12488-12500; c) Y. Zhou, J. Dong, F. Zhang, Y. Gong, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 588-600; d) T. Nitabar, A. Nojiri, M. Kobayashi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860-13869.

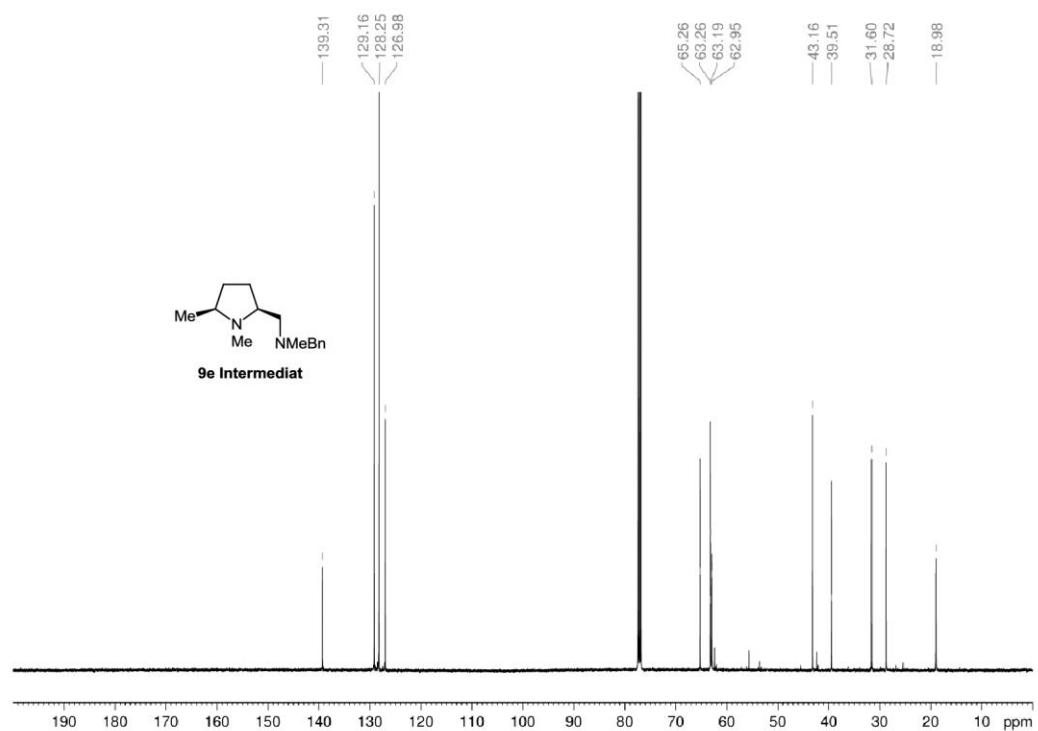
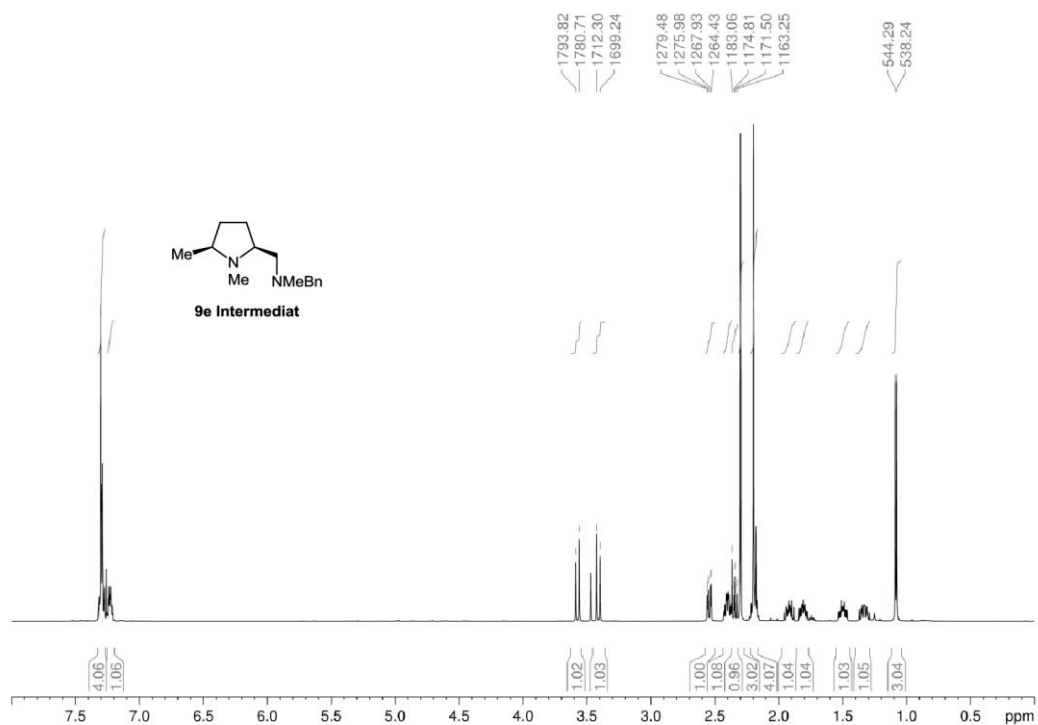
4. Copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra

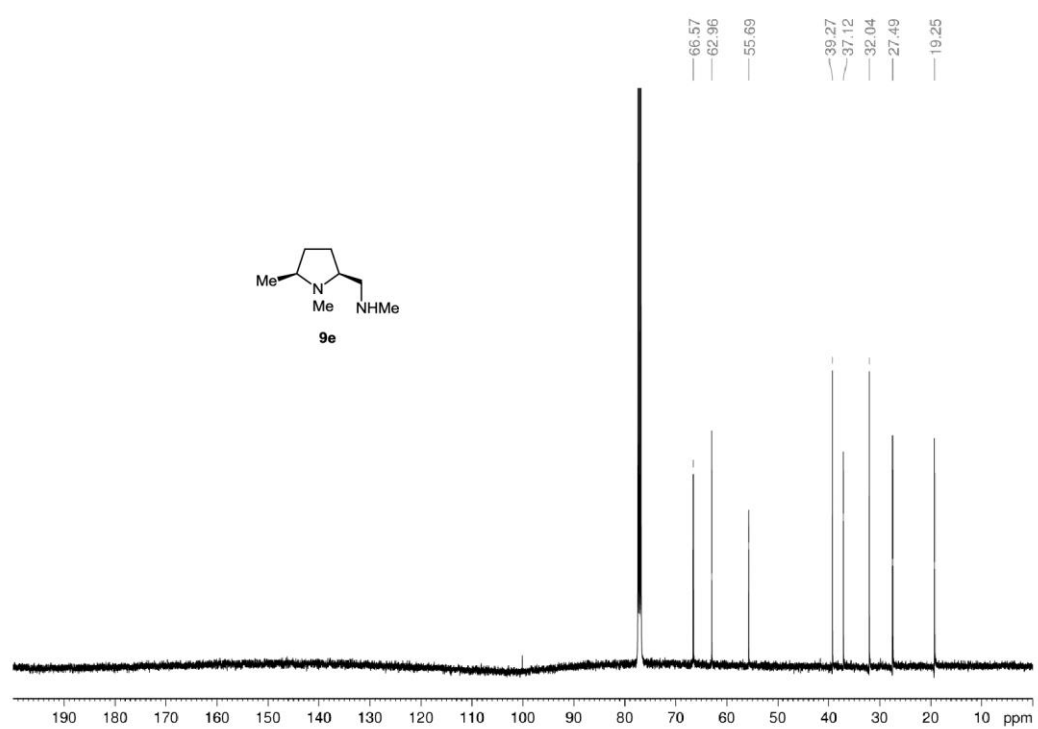
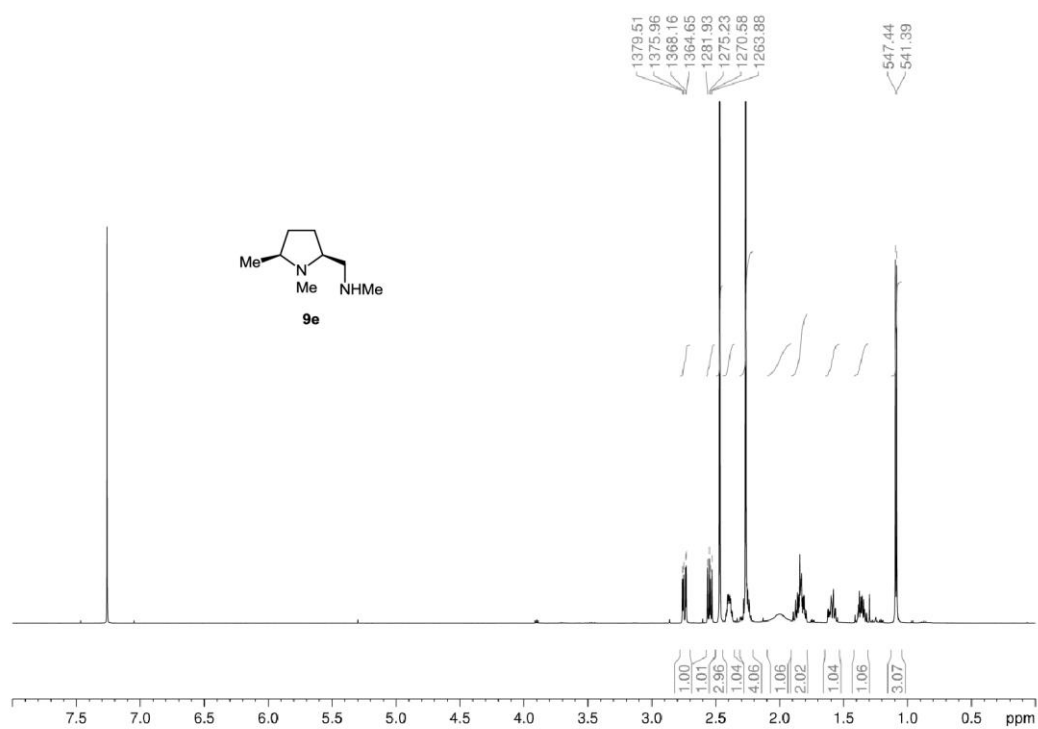
The ^1H and ^{13}C NMR spectra of all new compounds are listed in numerical order.

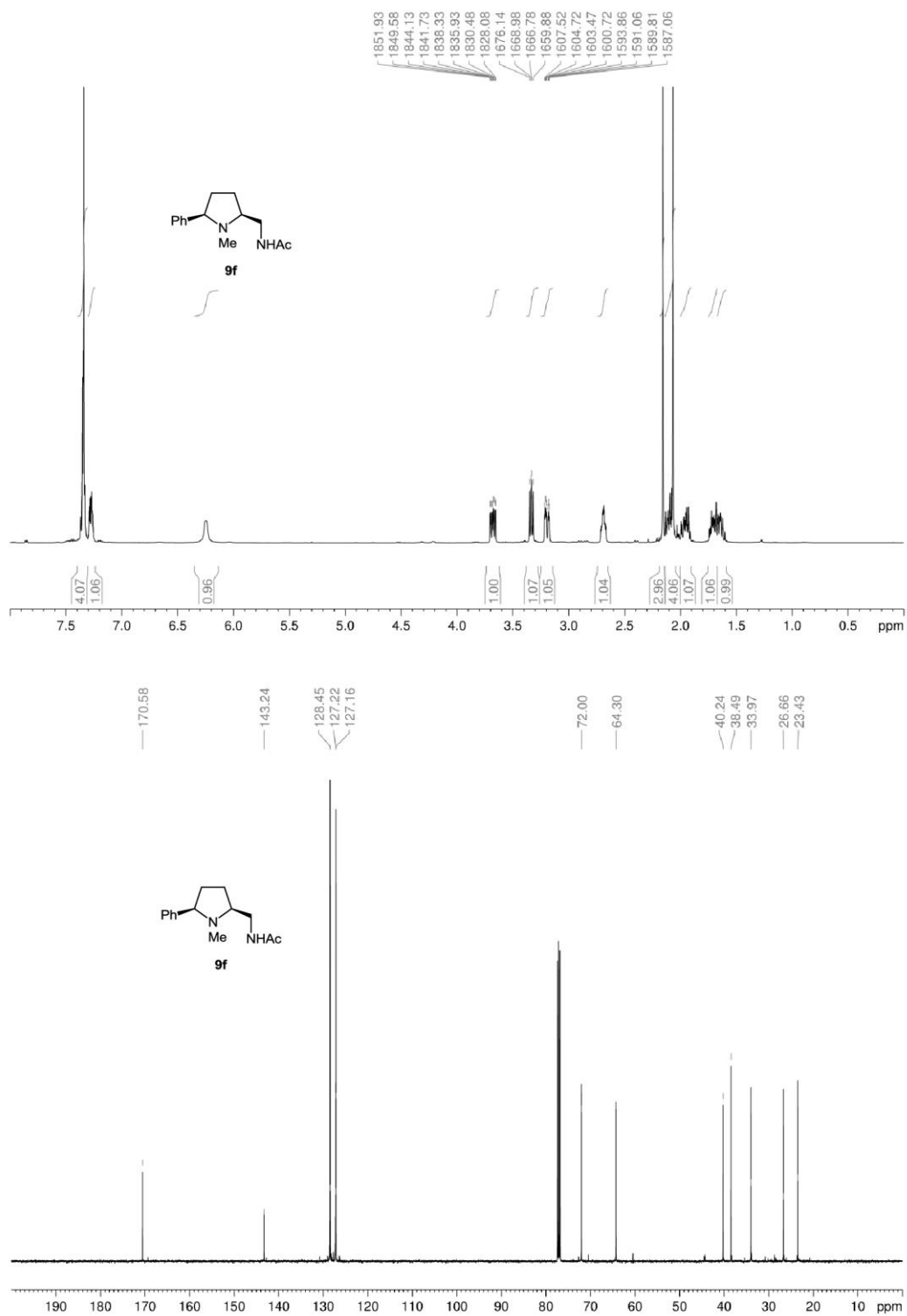


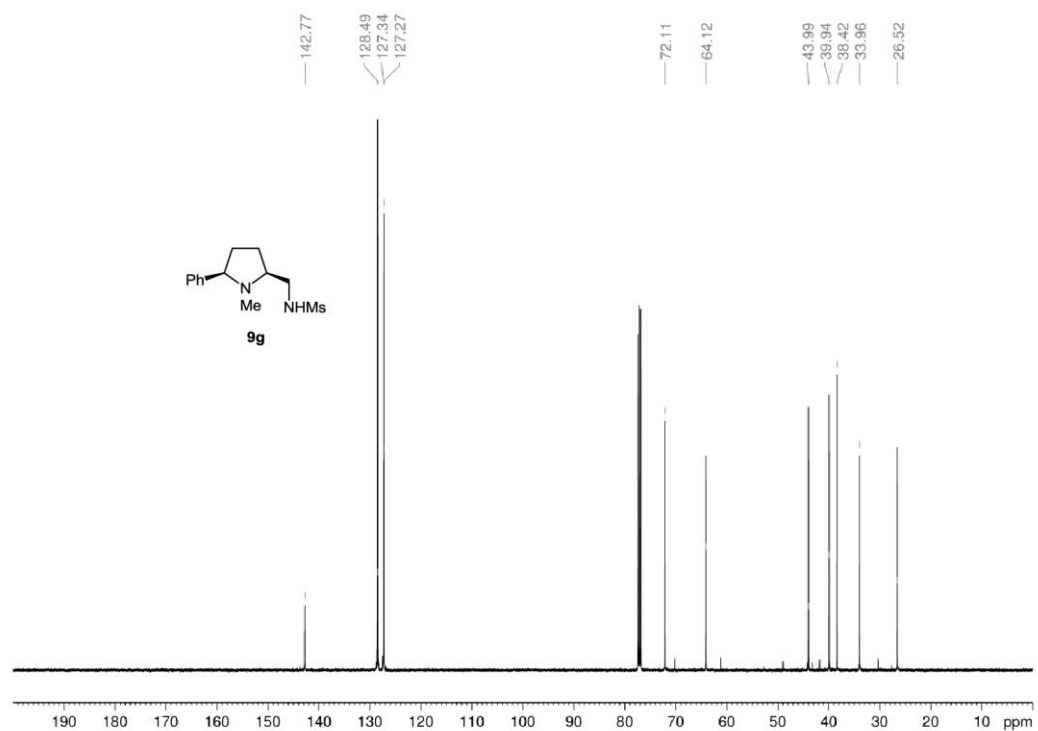
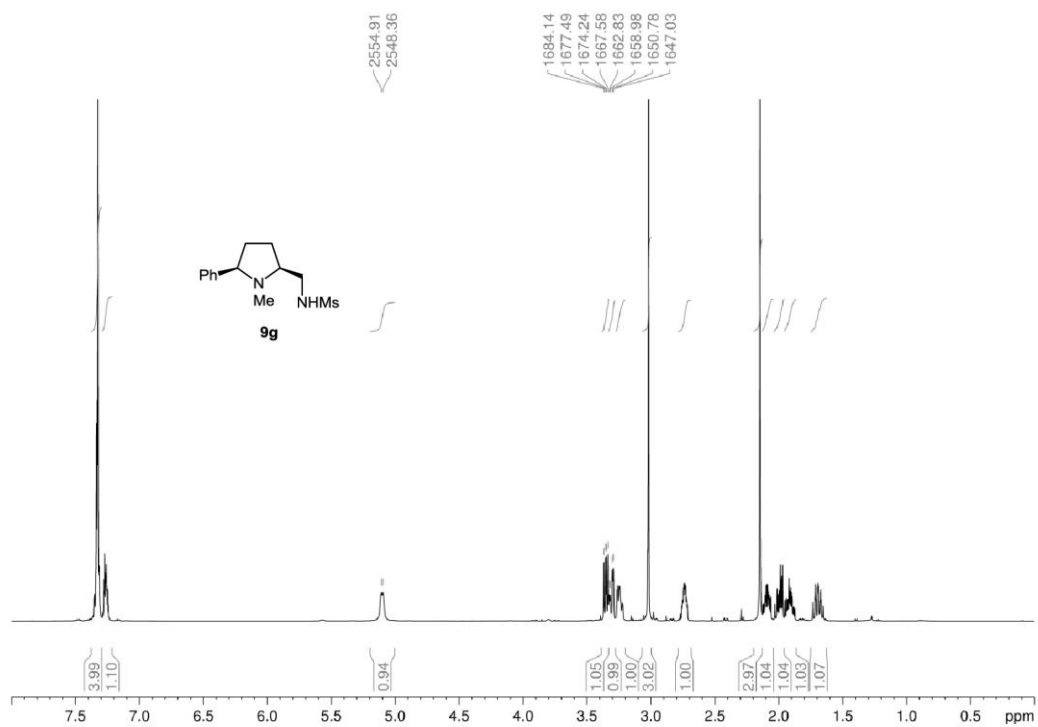


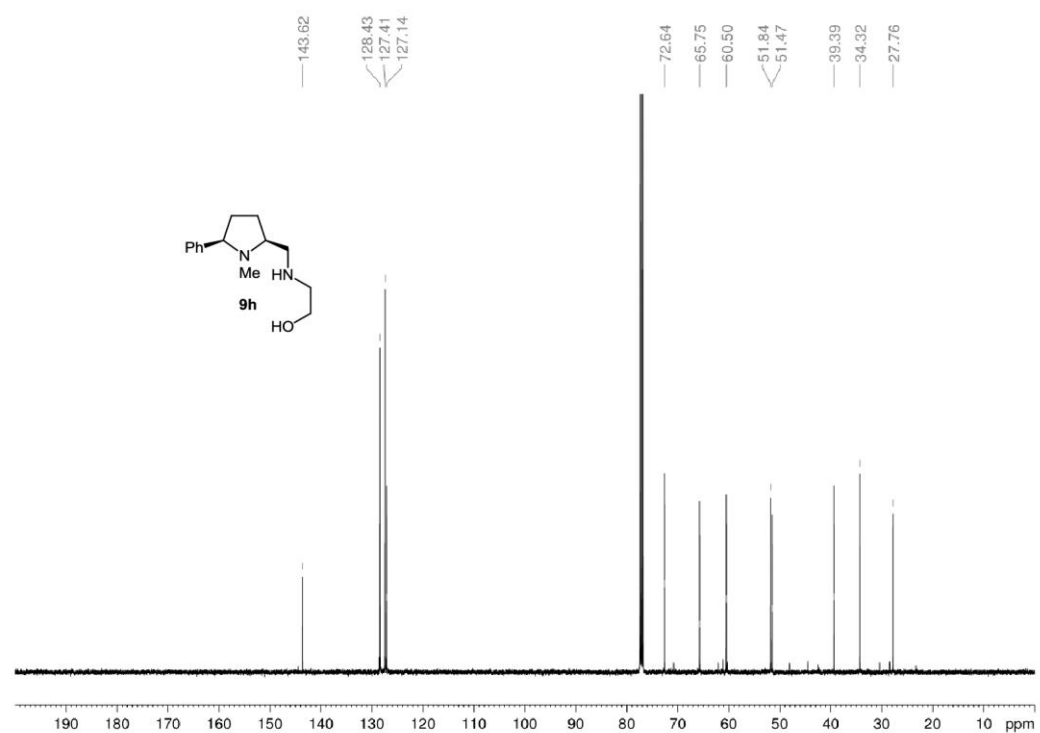
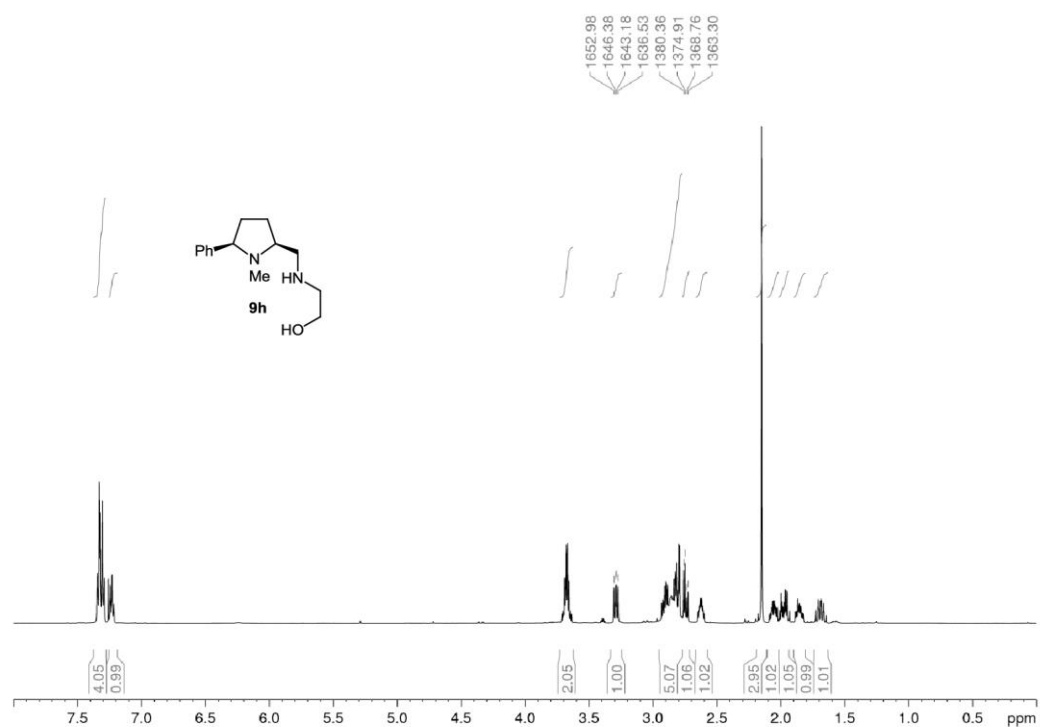


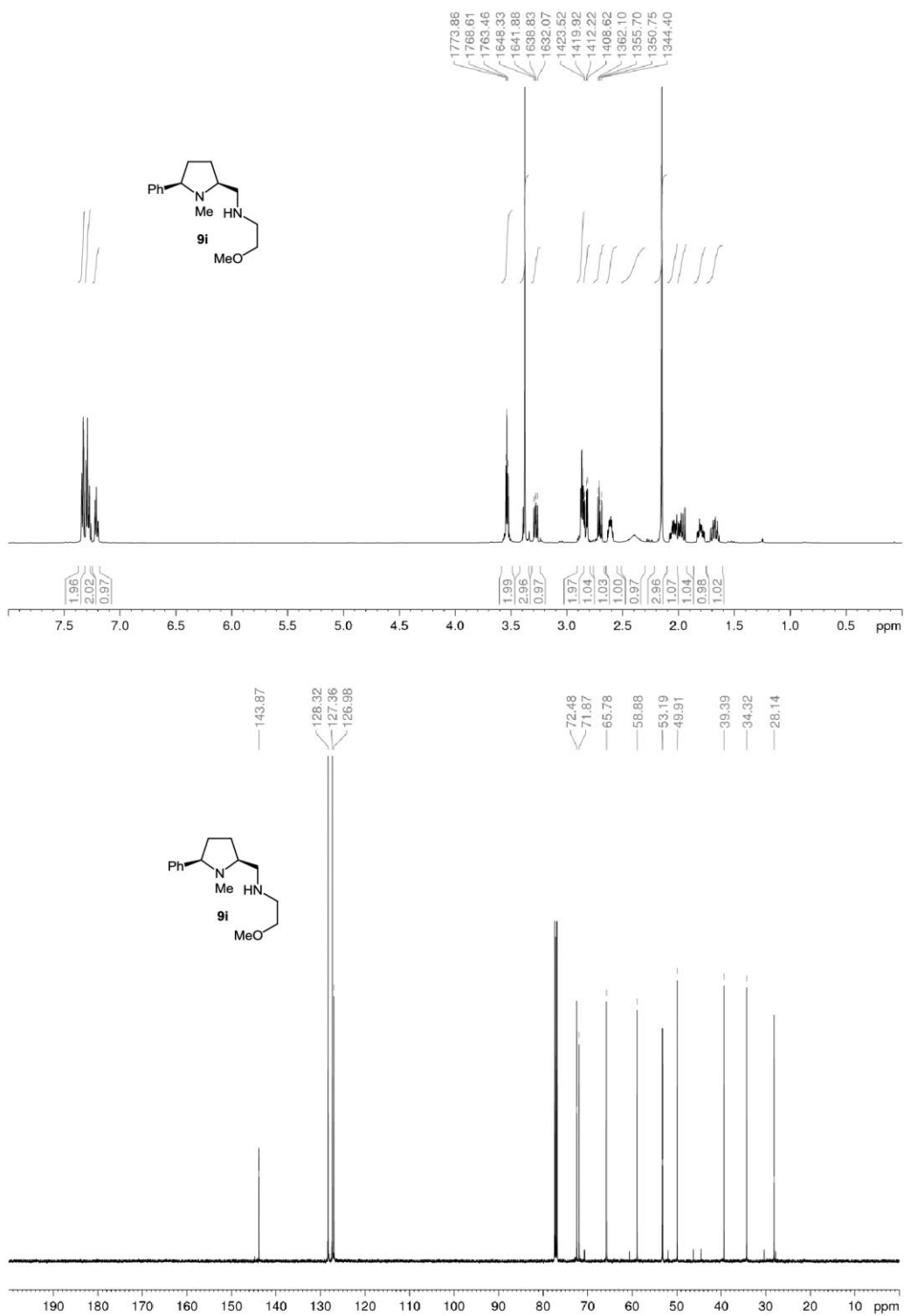


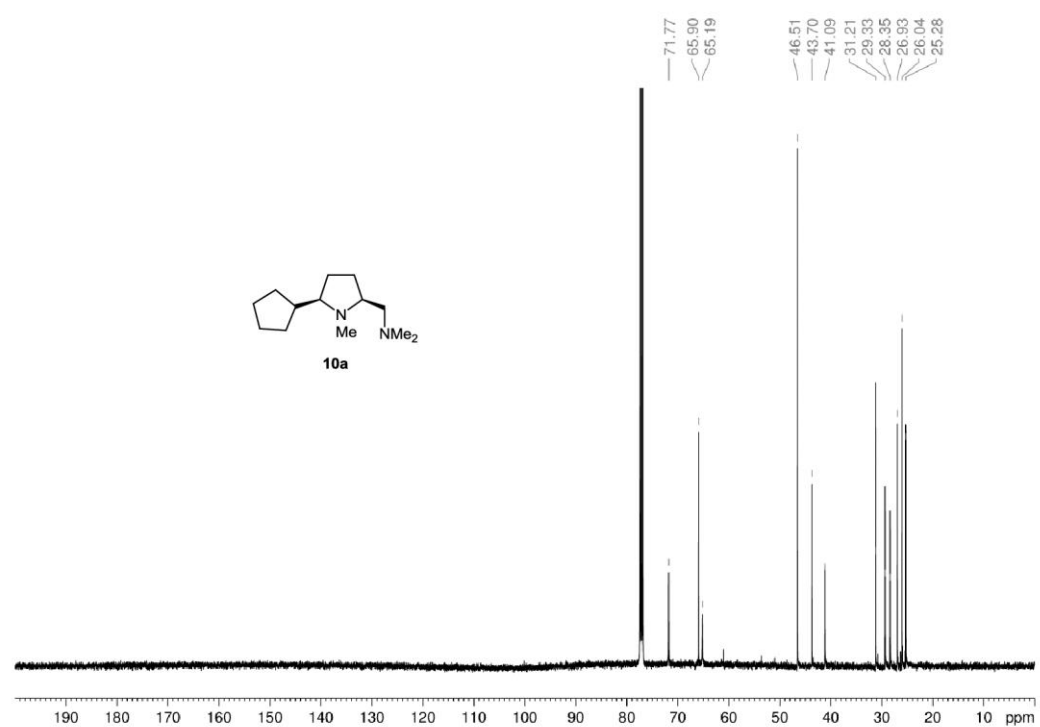
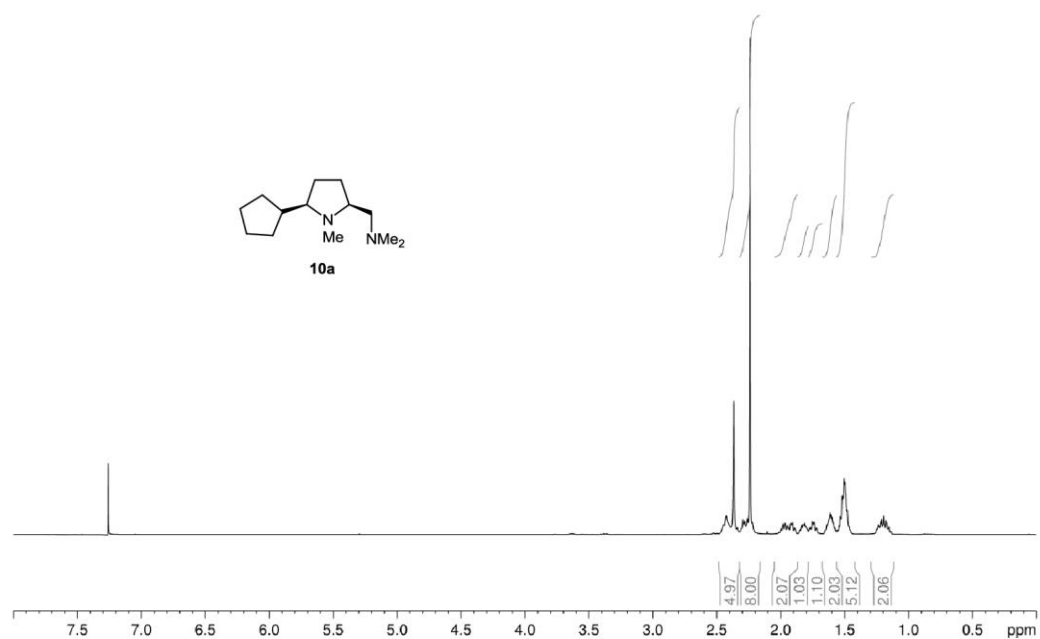


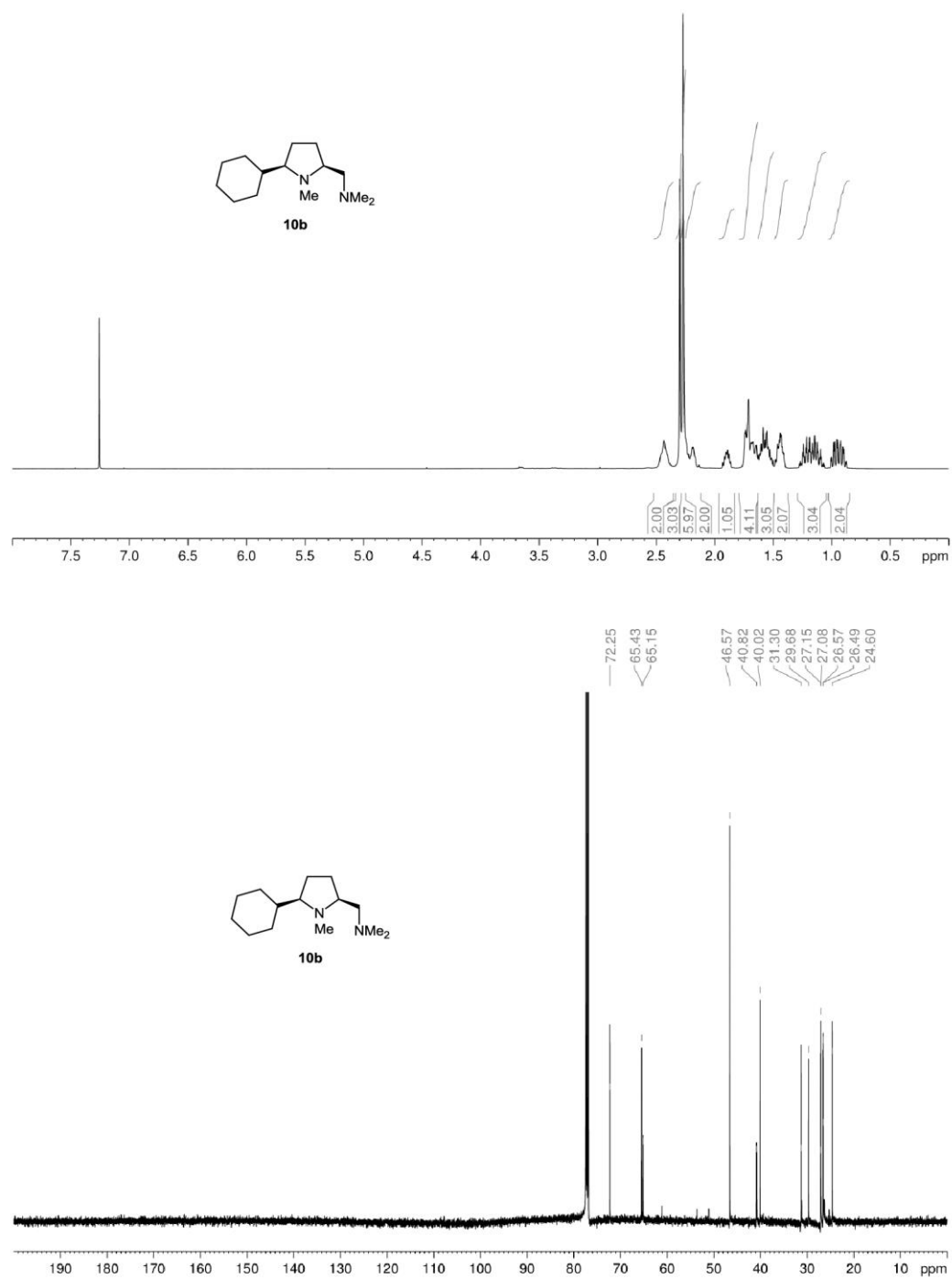


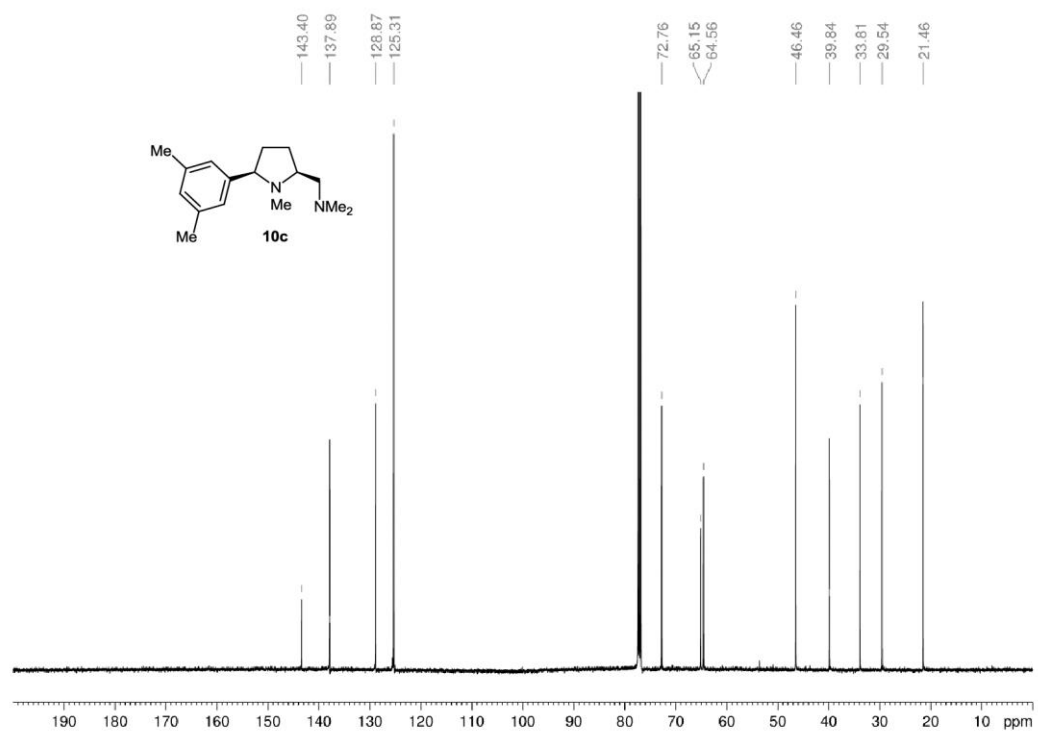
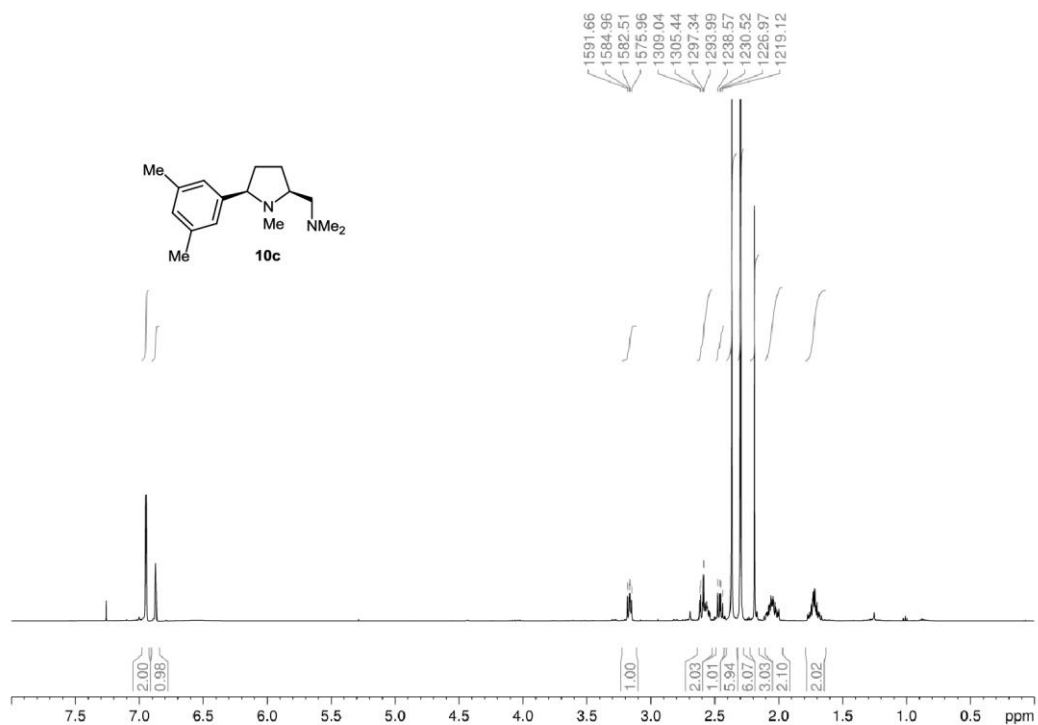


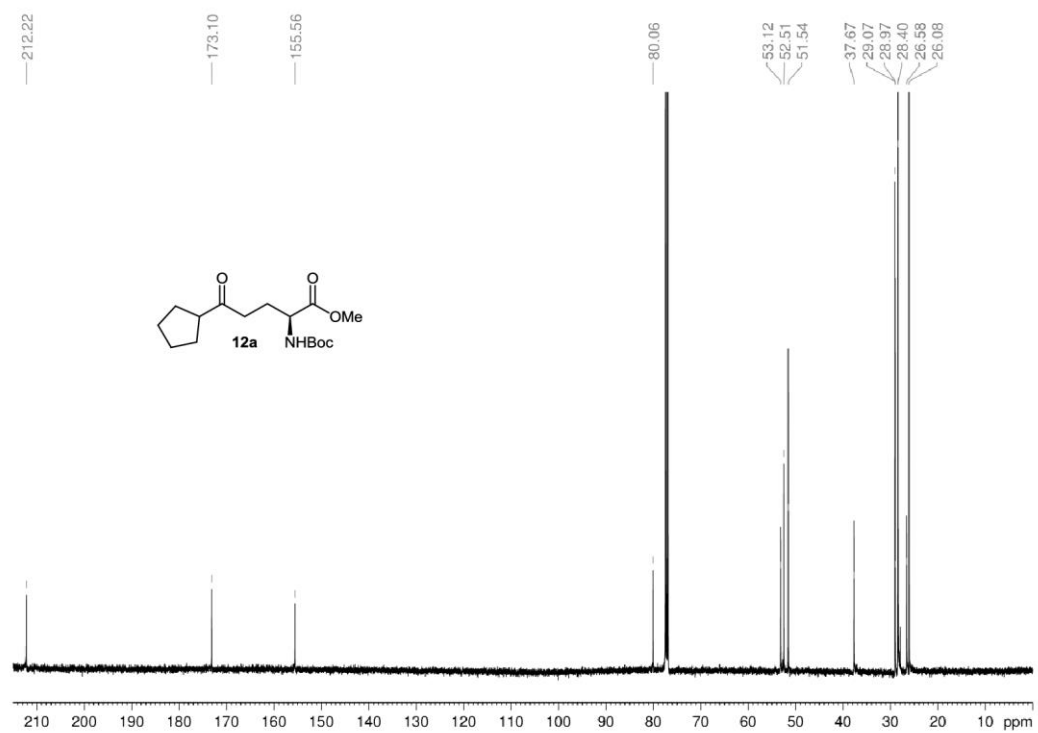
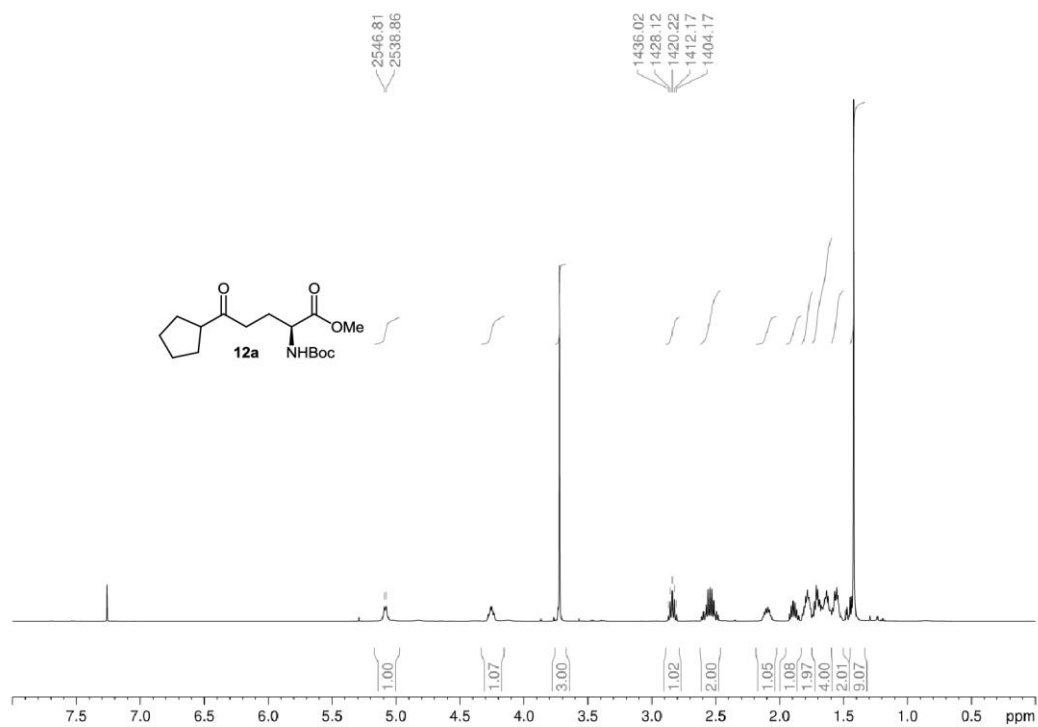


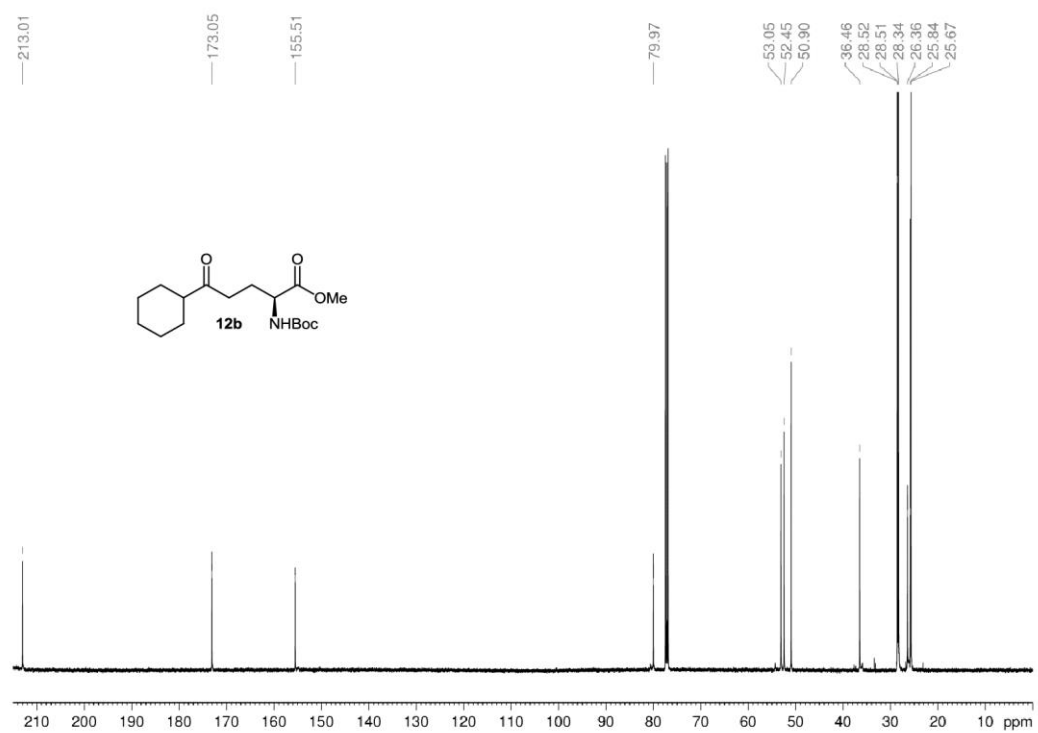
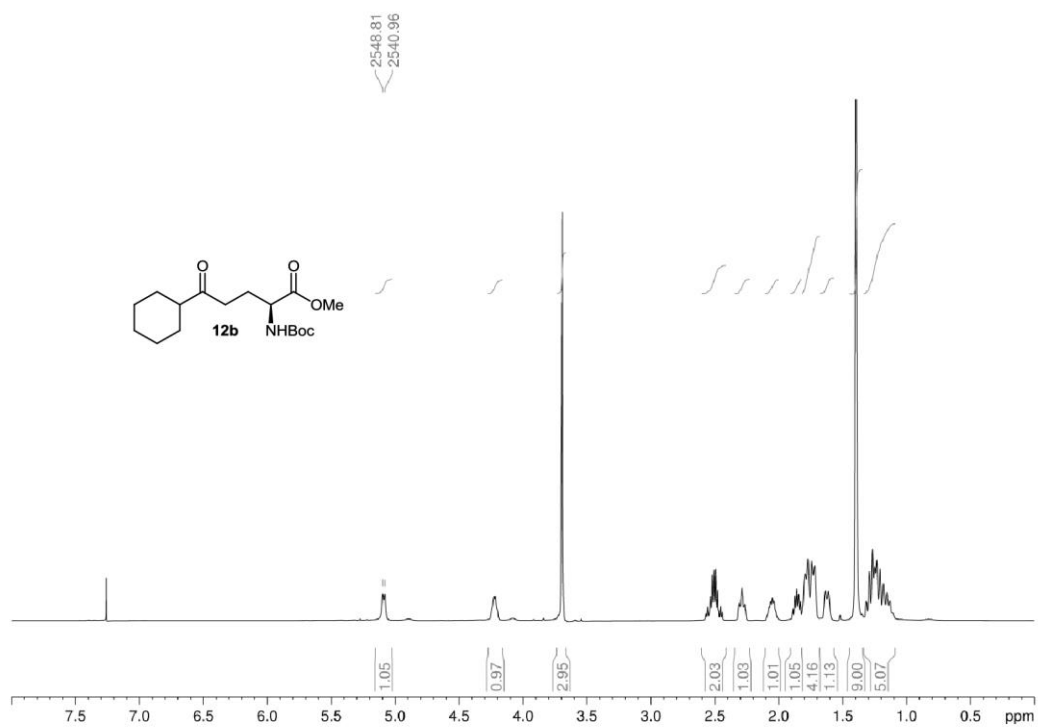


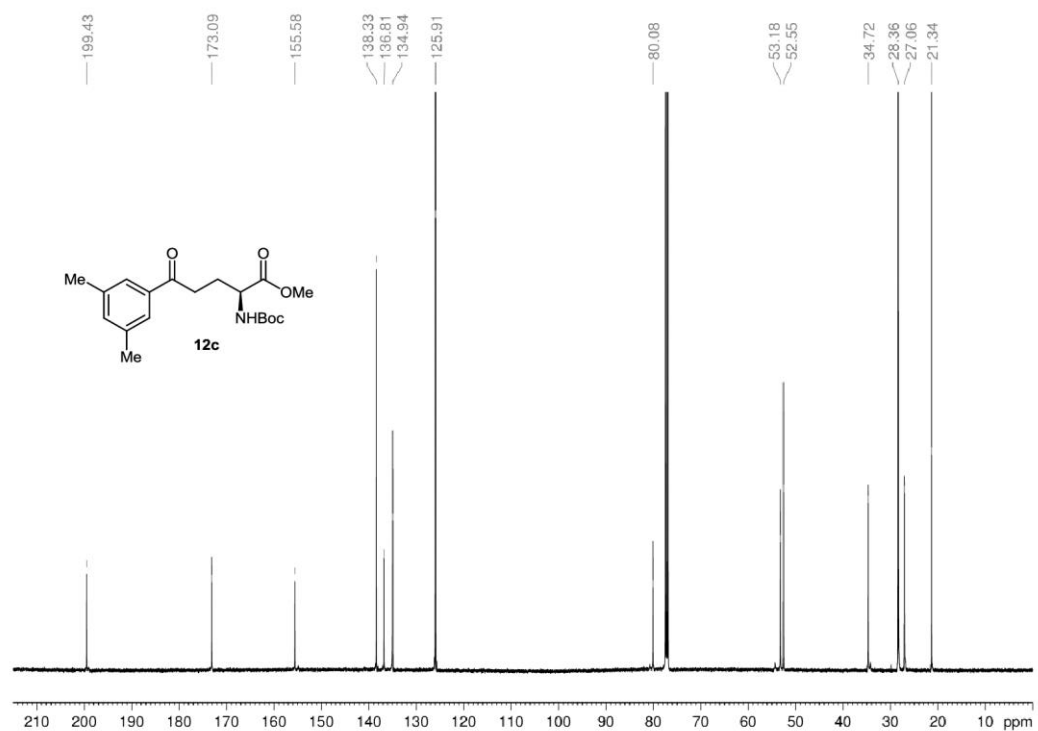
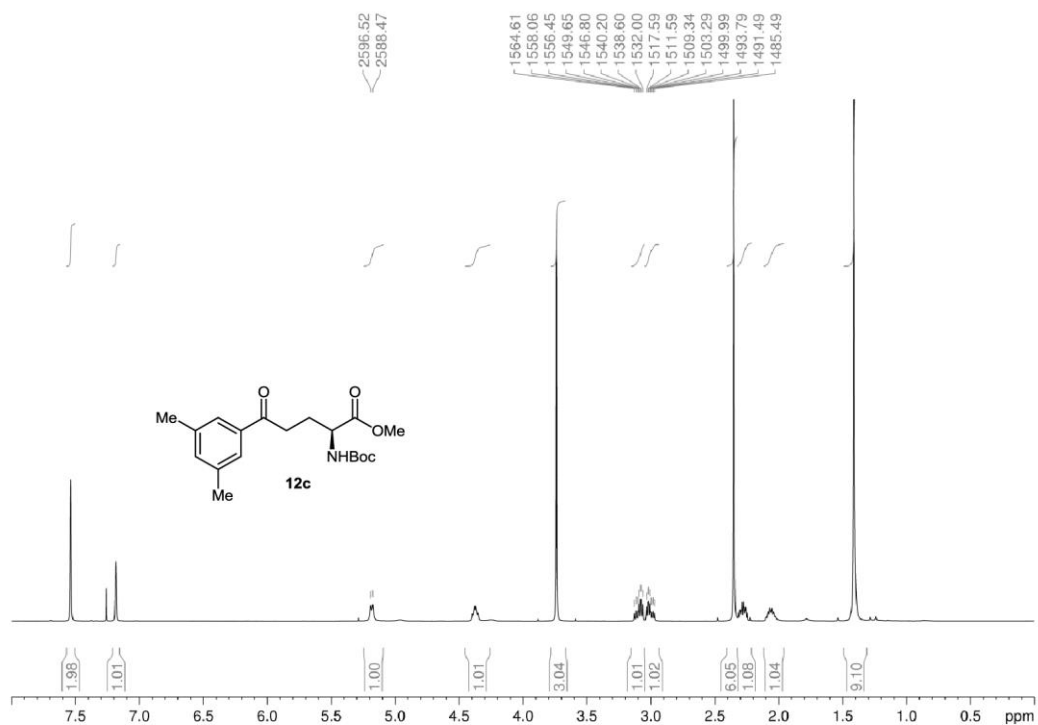


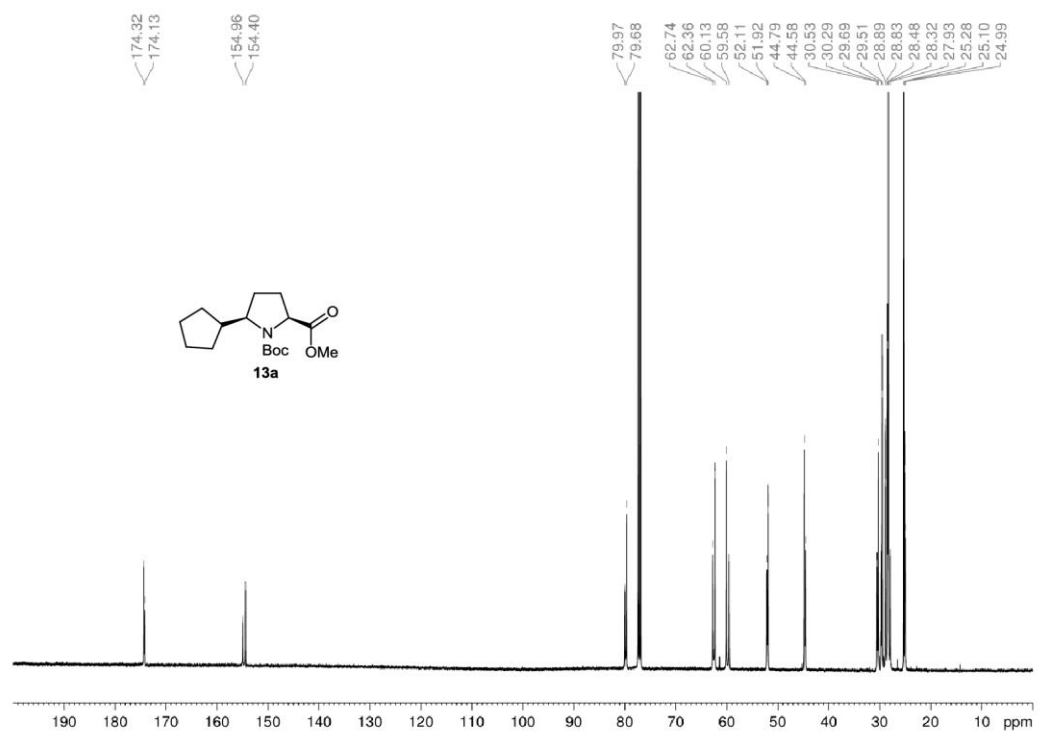
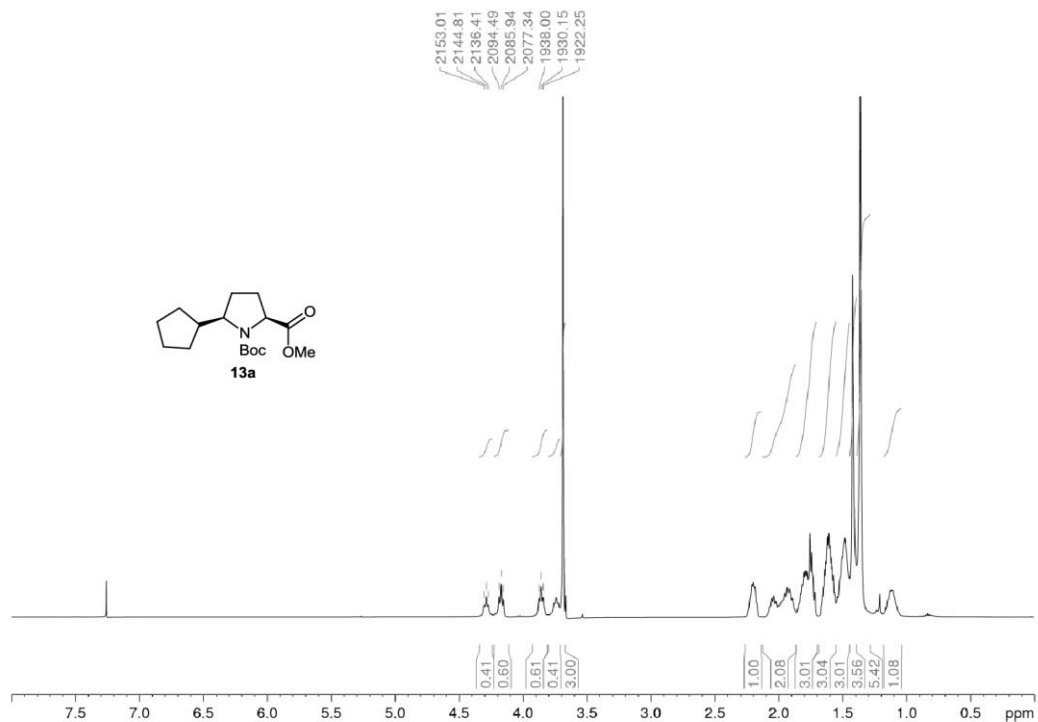


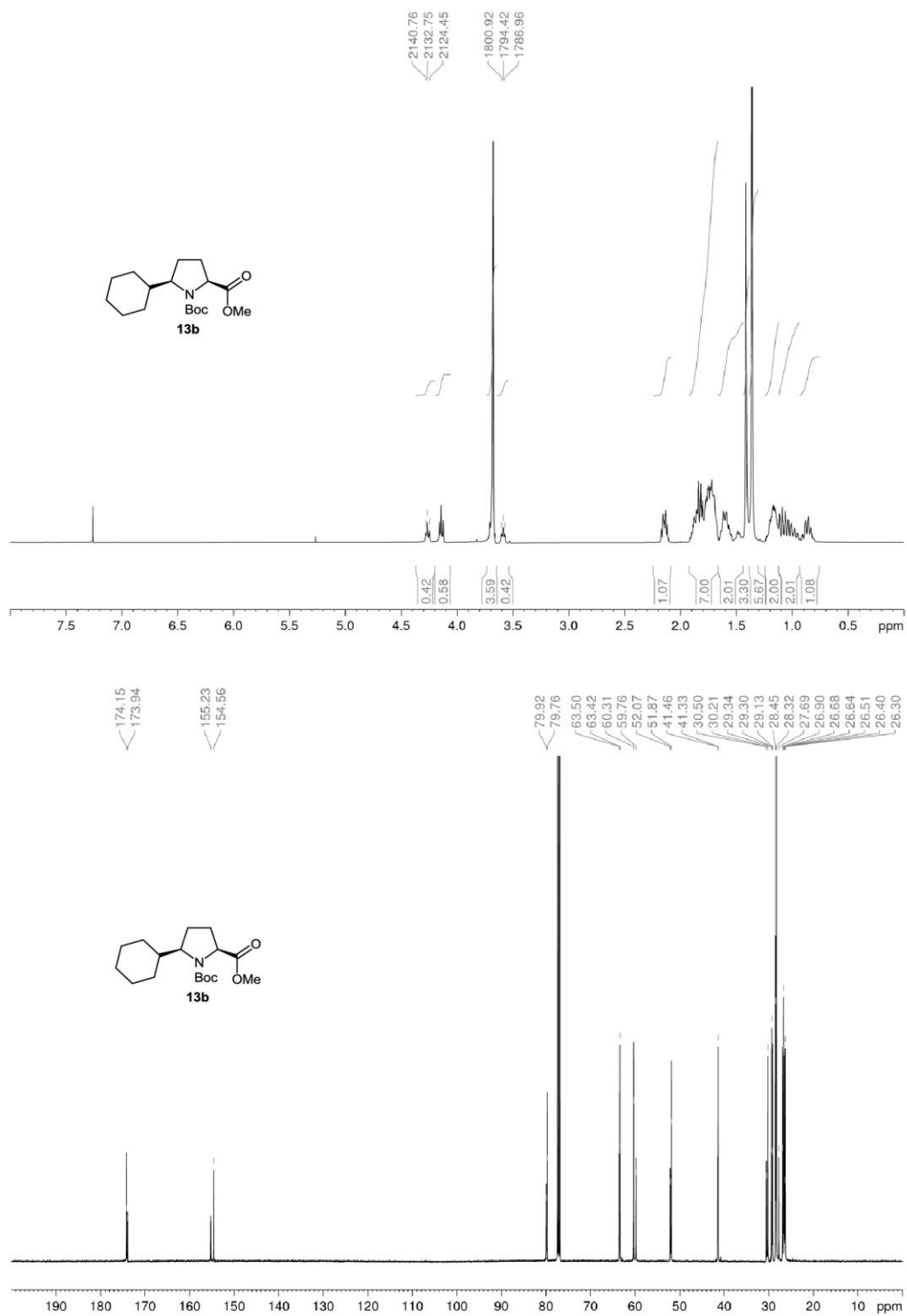


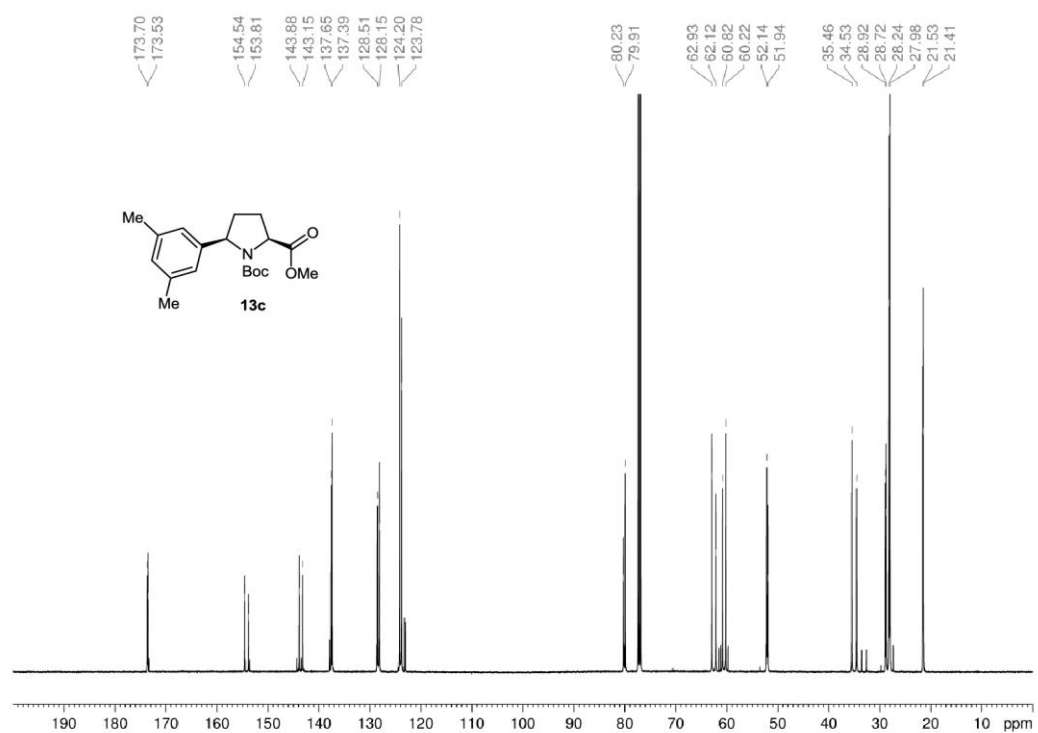
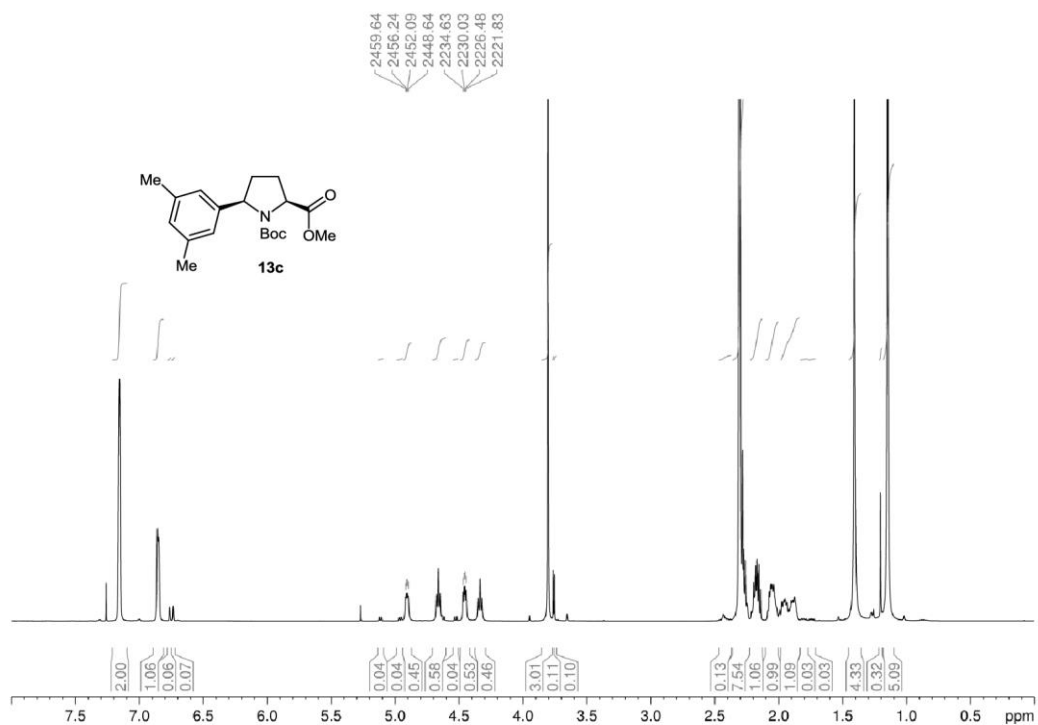


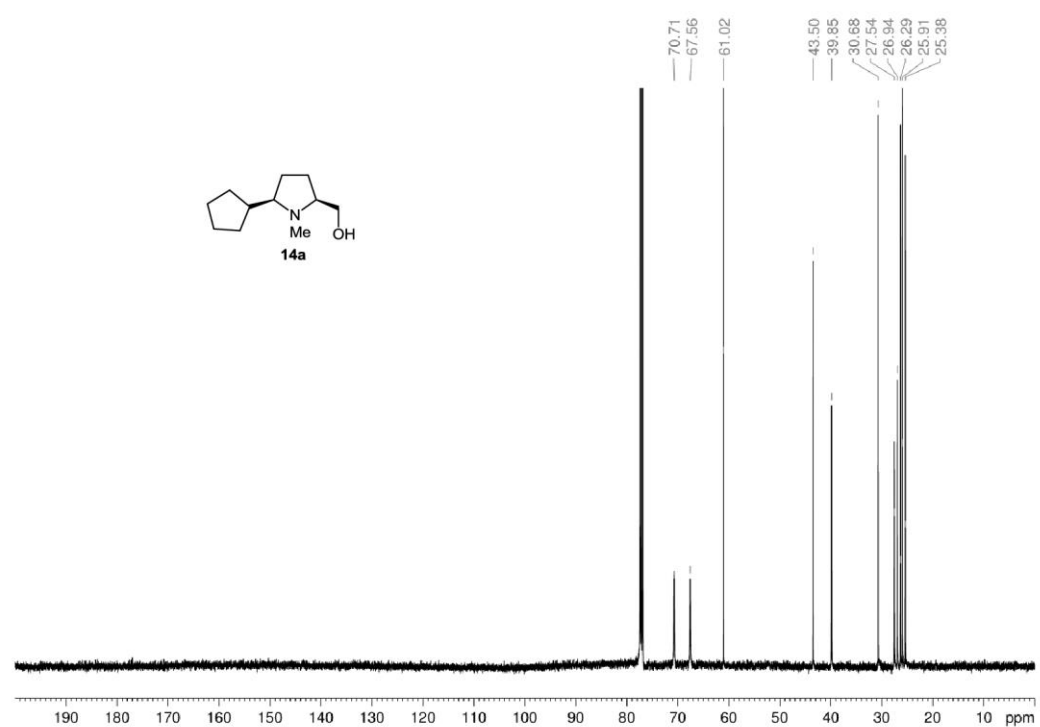
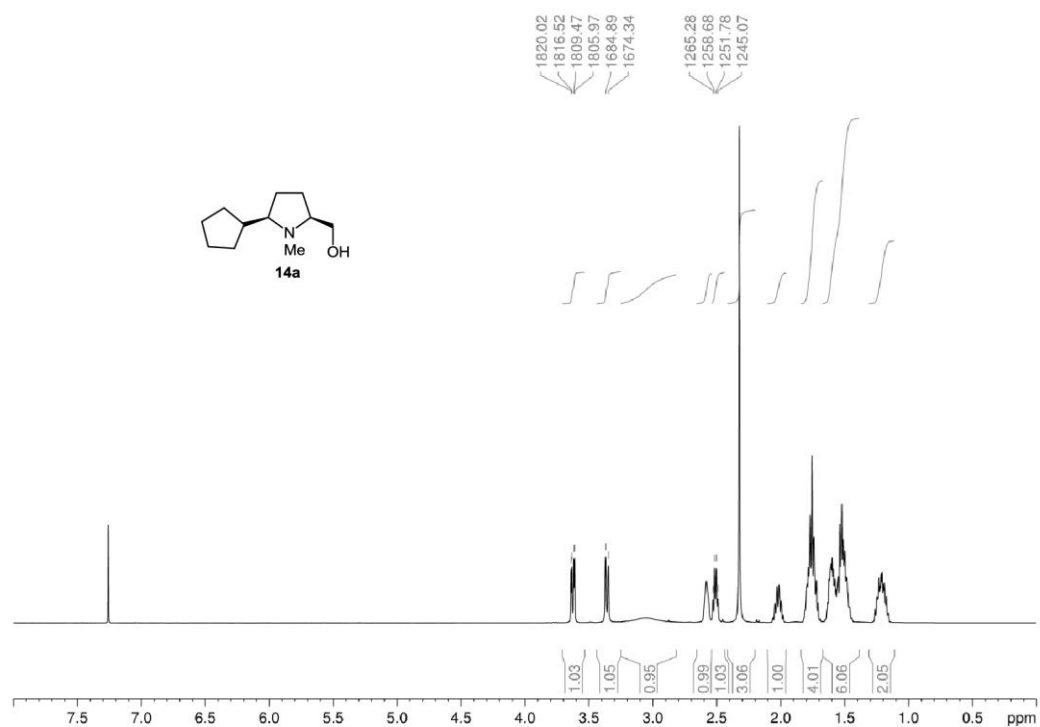


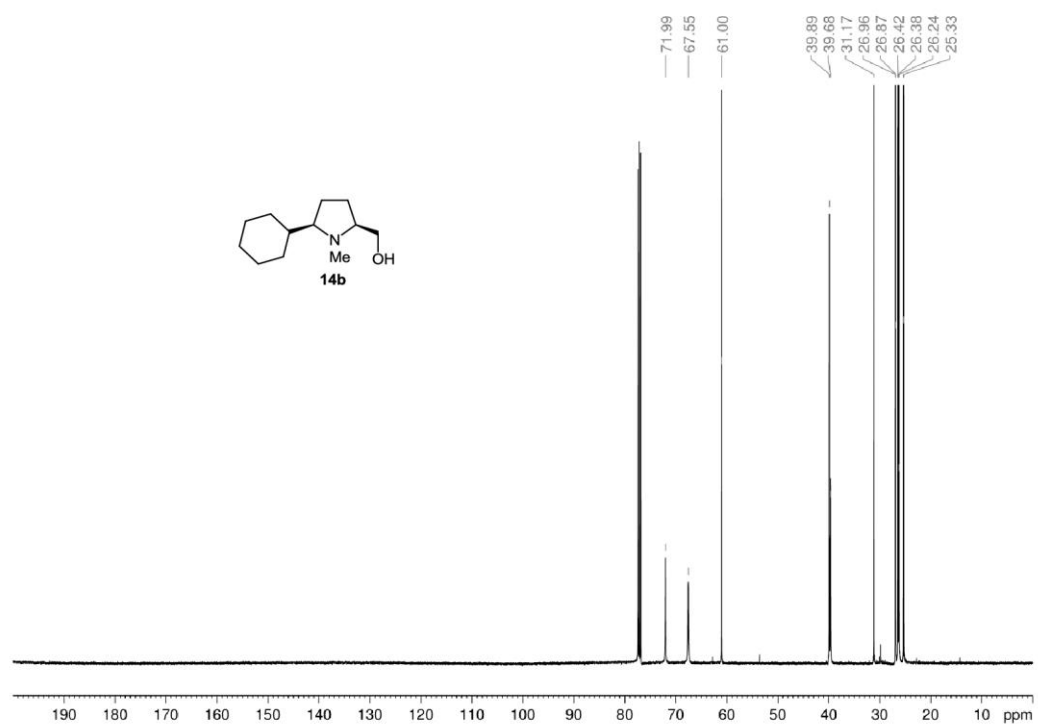
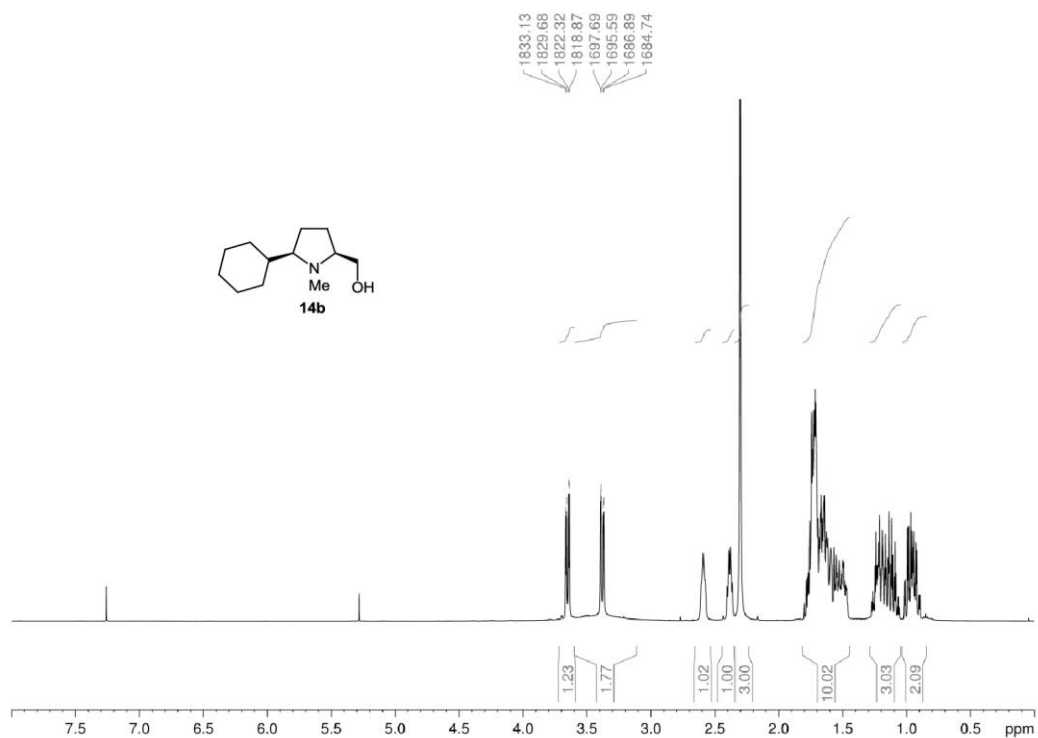


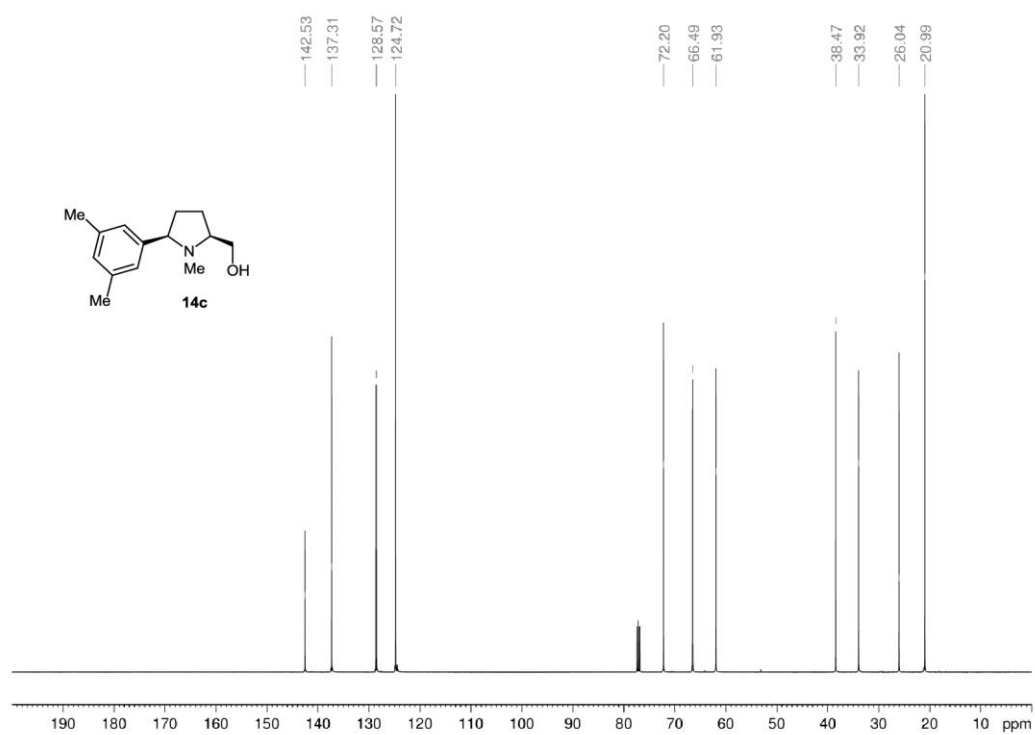
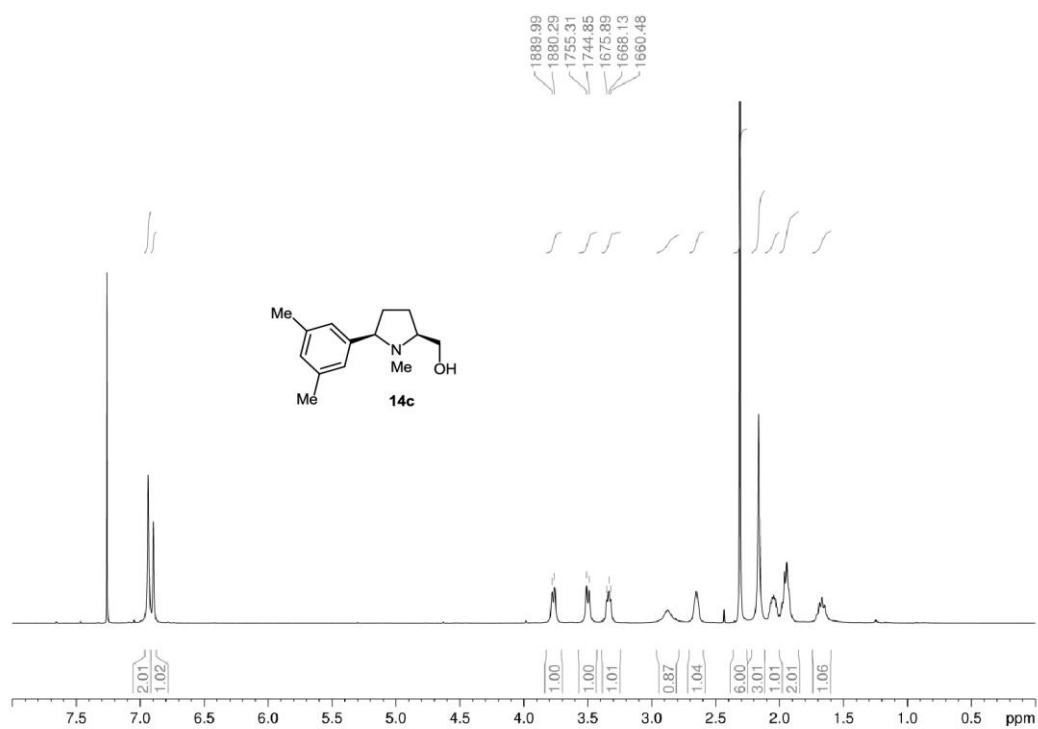




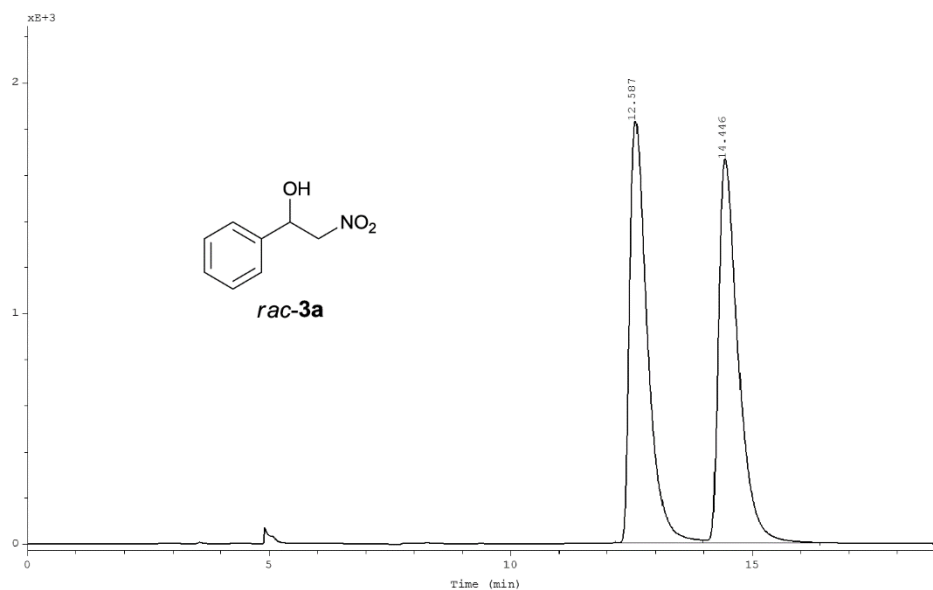




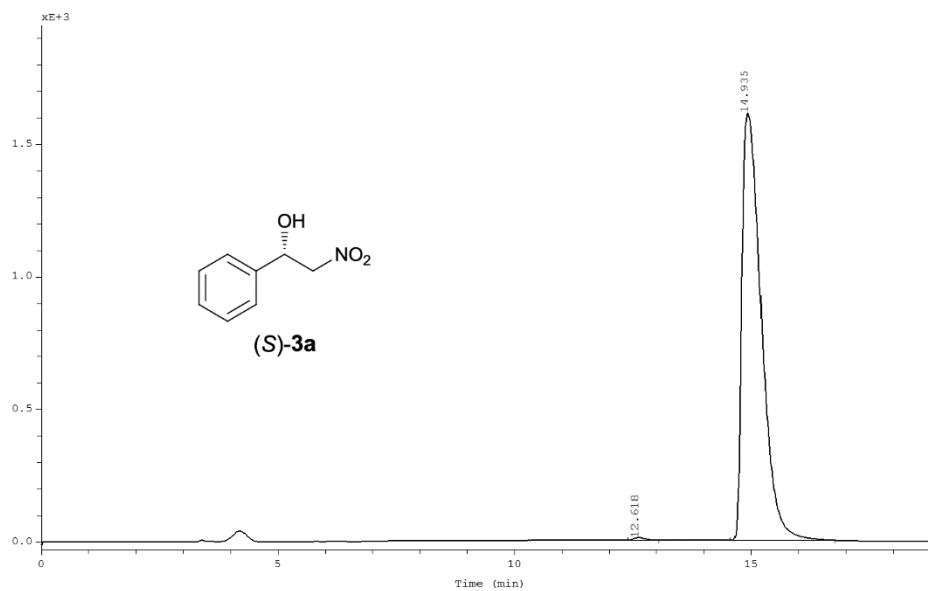




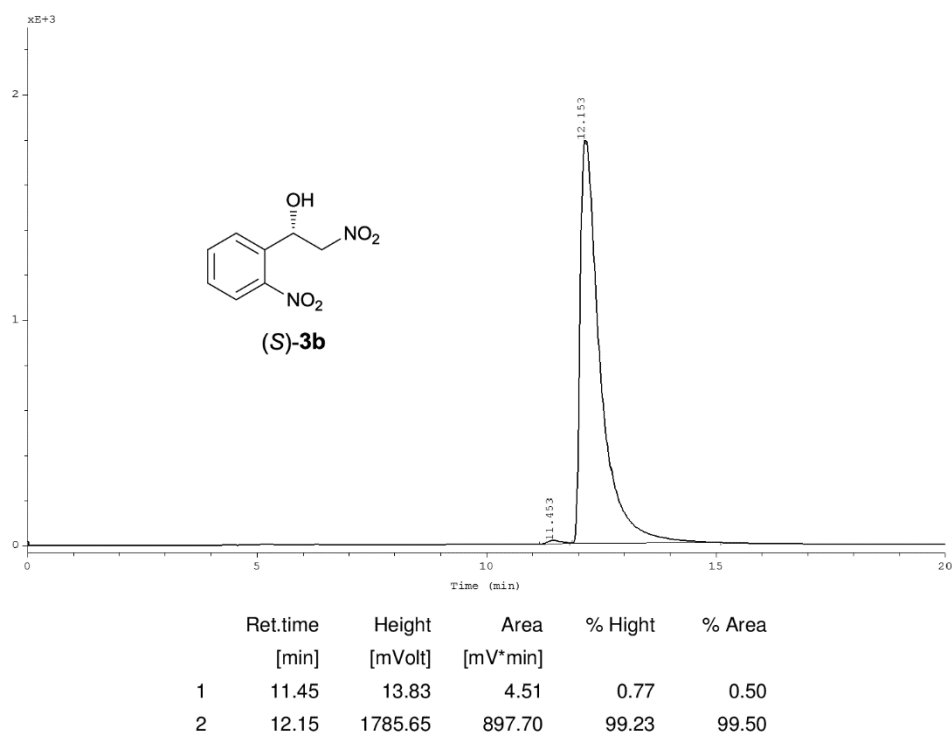
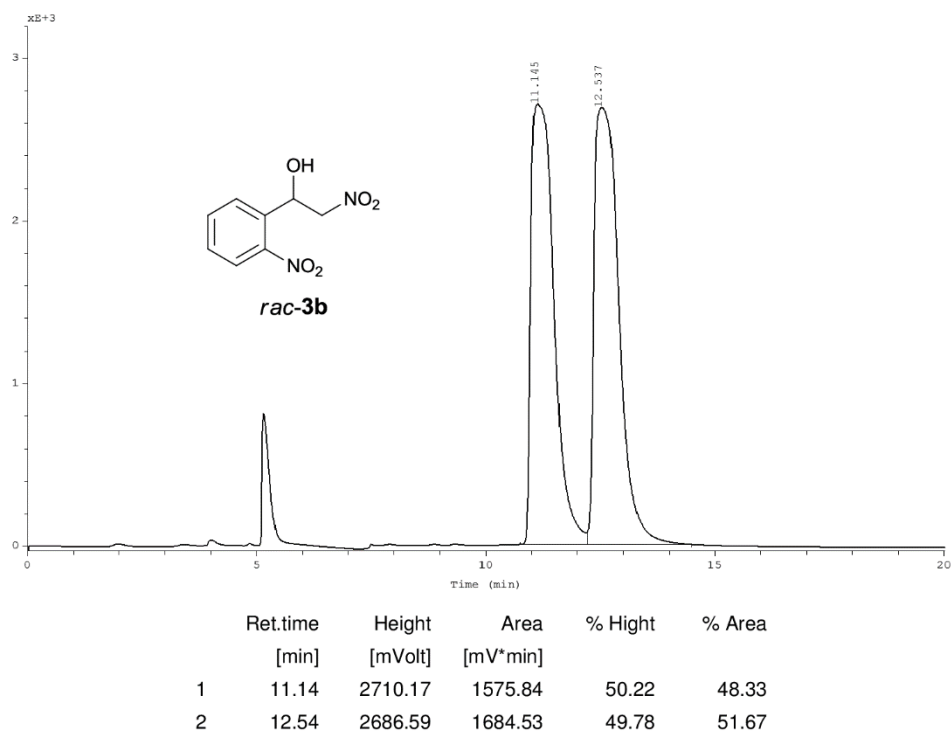
5. Copies of HPLC Spectra

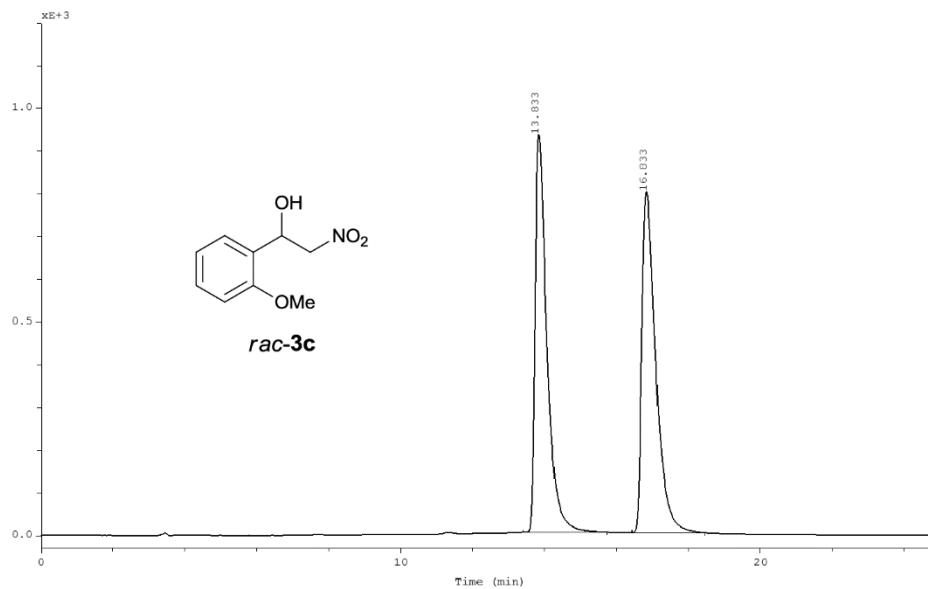


	Ret.time	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	12.59	1831.20	780.62	52.38	49.81
2	14.45	1665.09	786.54	47.62	50.19

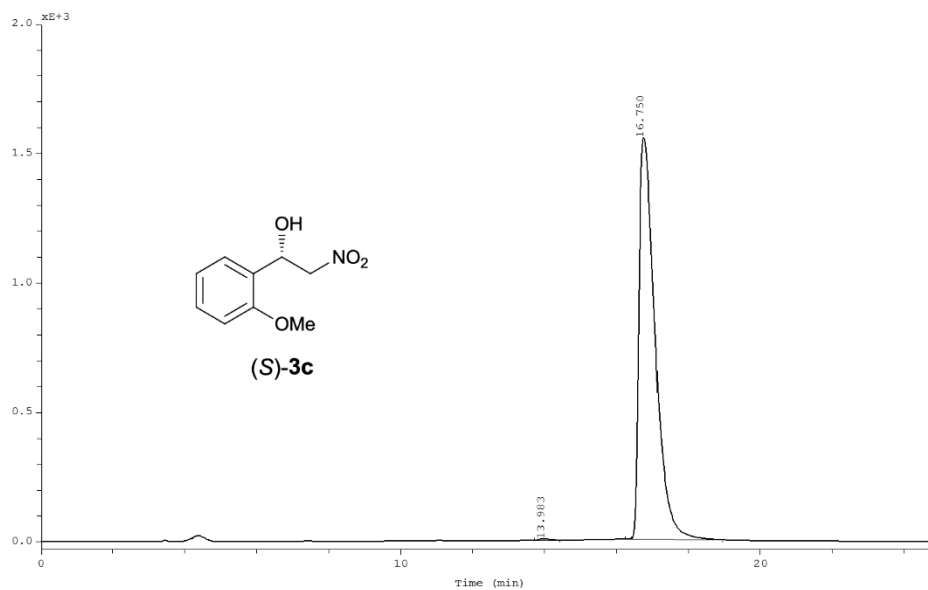


	Ret.time	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	12.62	10.32	2.86	0.64	0.37
2	14.93	1609.83	767.79	99.36	99.63

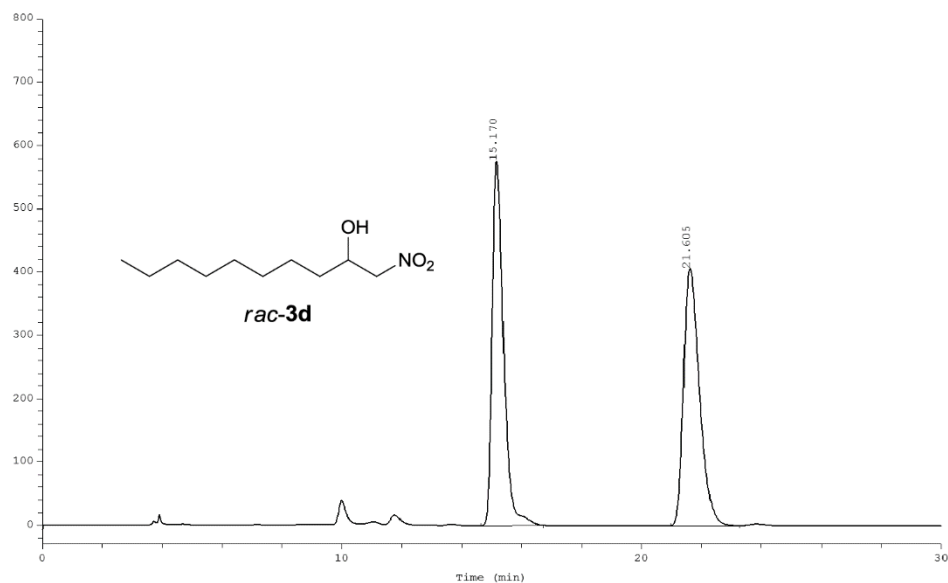




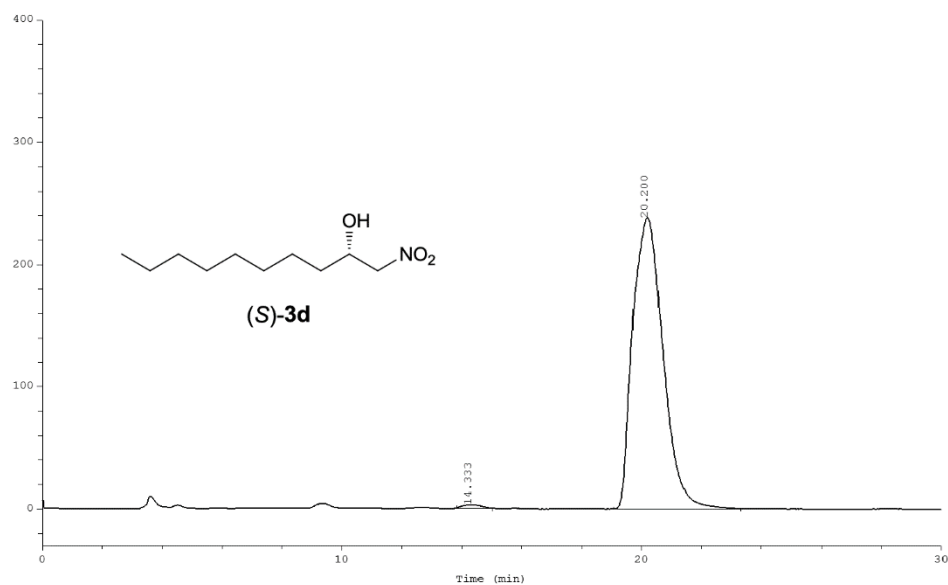
	Ret.time	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	13.83	930.88	359.90	53.83	49.96
2	16.83	798.32	360.49	46.17	50.04



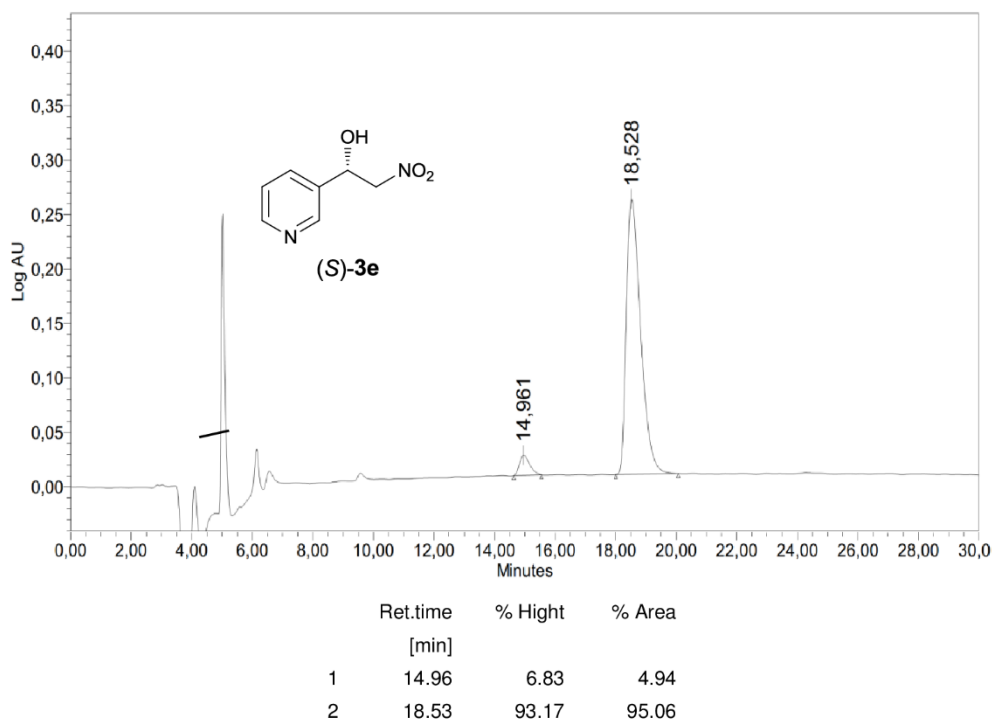
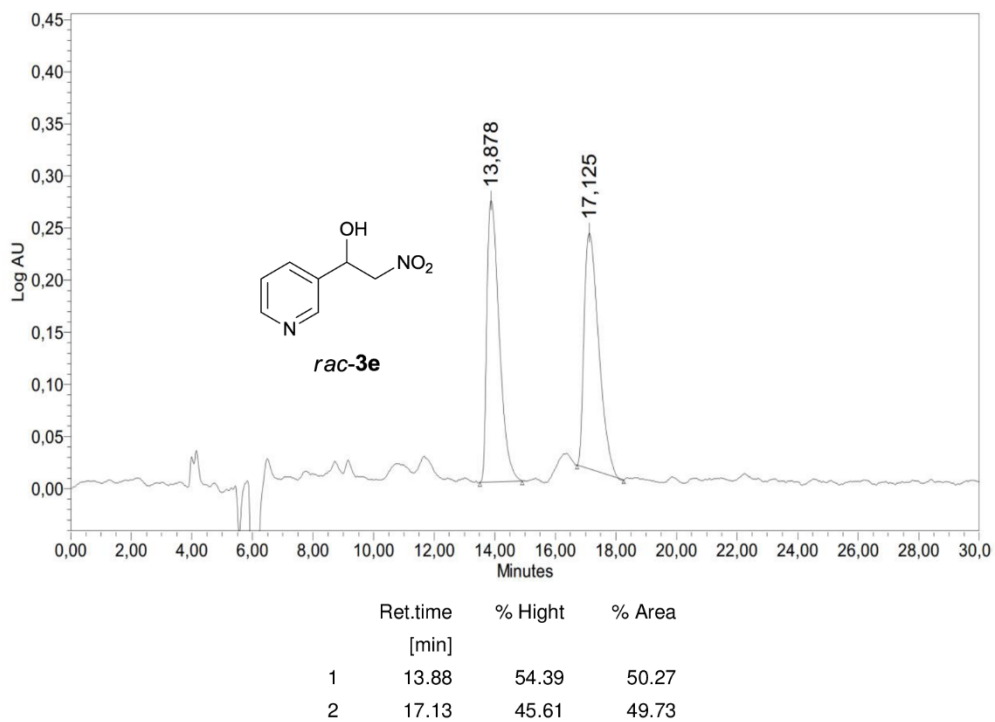
	Ret.time	Height	Area	% Hight	% Area
	[min]	[mVolt]	[mV*min]		
1	13.98	6.16	1.98	0.40	0.24
2	16.75	1551.47	812.47	99.60	99.76

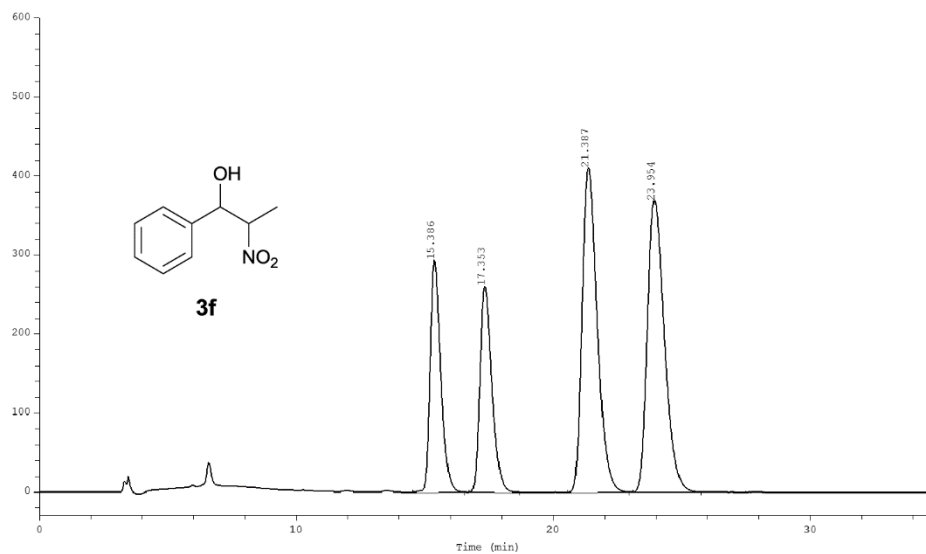


	Ret.time [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	15.17	575.42	253.40	58.61	50.30
2	21.61	406.28	250.38	41.39	49.70

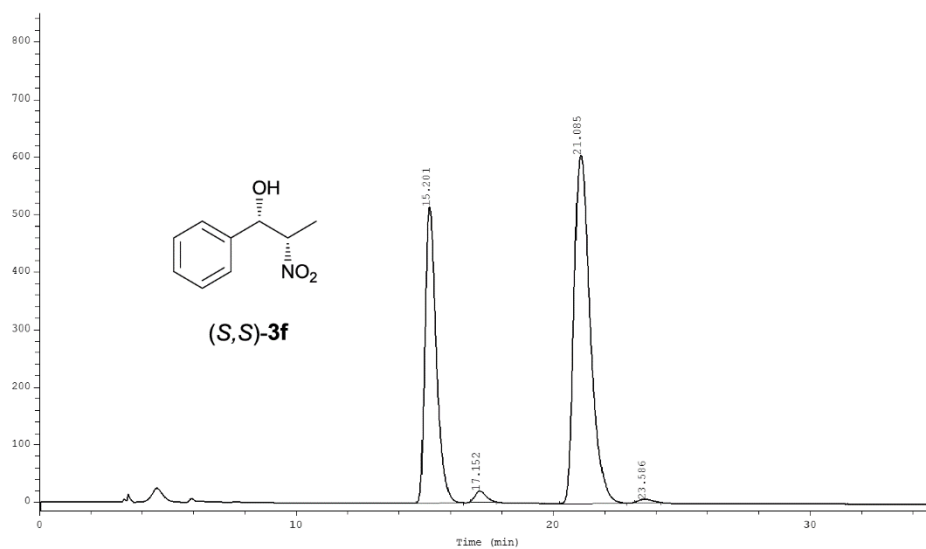


	Ret.time [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	14.33	2.80	1.96	1.16	0.70
2	20.20	238.45	278.10	98.84	99.30



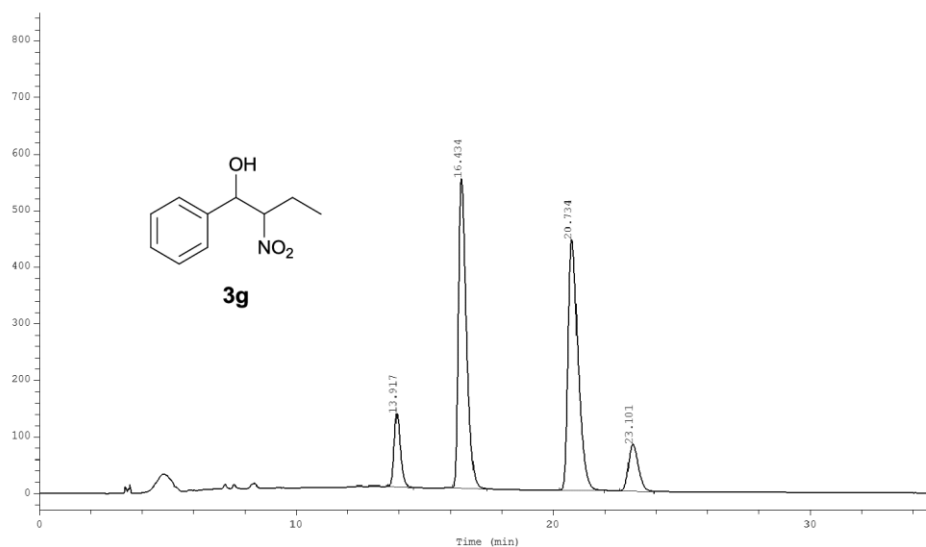
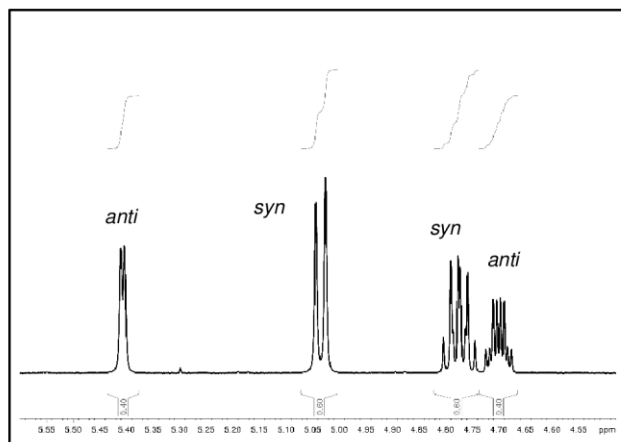


	Ret.time [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	15.39	293.77	143.47	22.00	16.87
2	17.35	261.40	142.60	19.58	16.77
3	21.39	410.97	281.80	30.78	33.14
4	23.95	369.08	282.38	27.64	33.21

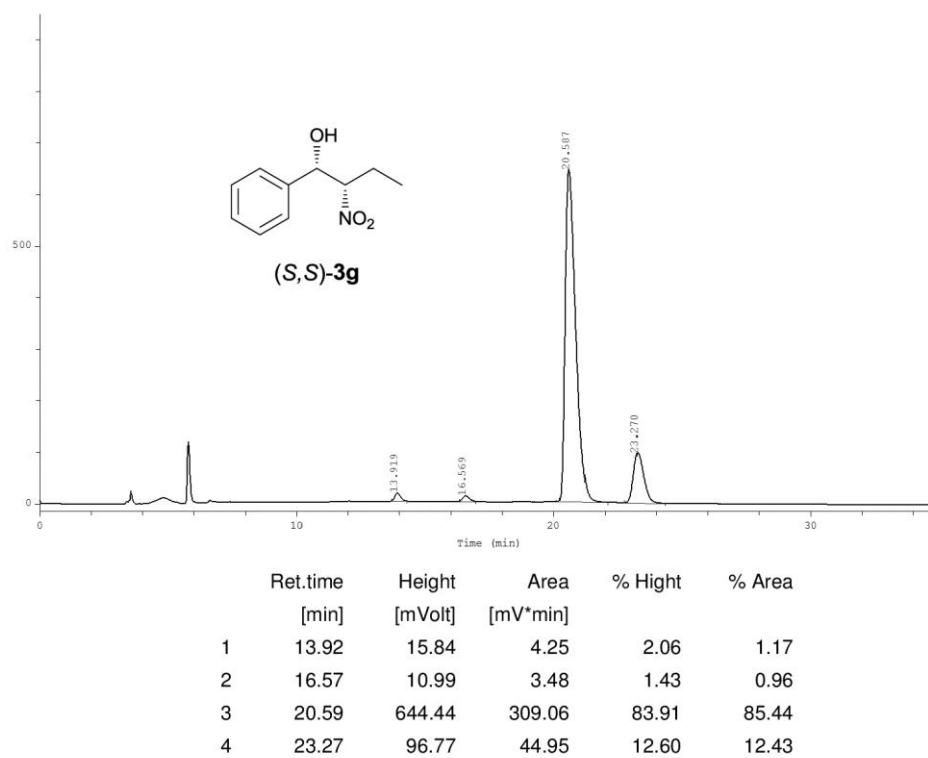


	Ret.time [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	15.20	515.67	266.24	44.97	36.97
2	17.15	19.20	9.53	1.67	1.32
3	21.09	606.17	441.13	52.86	61.25
4	23.59	5.77	3.34	0.50	0.46

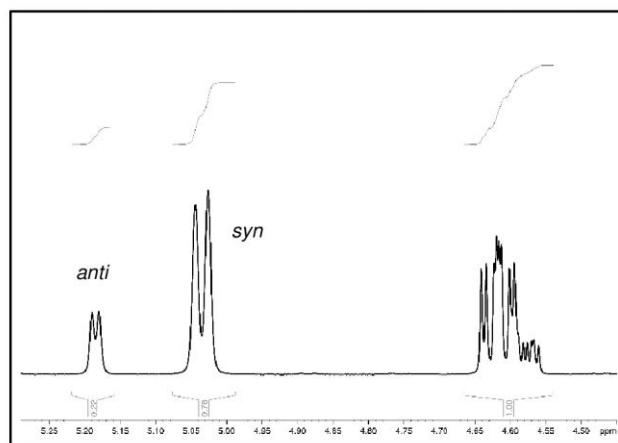
The diastereomeric ratio of **3f** was determined by ^1H NMR:

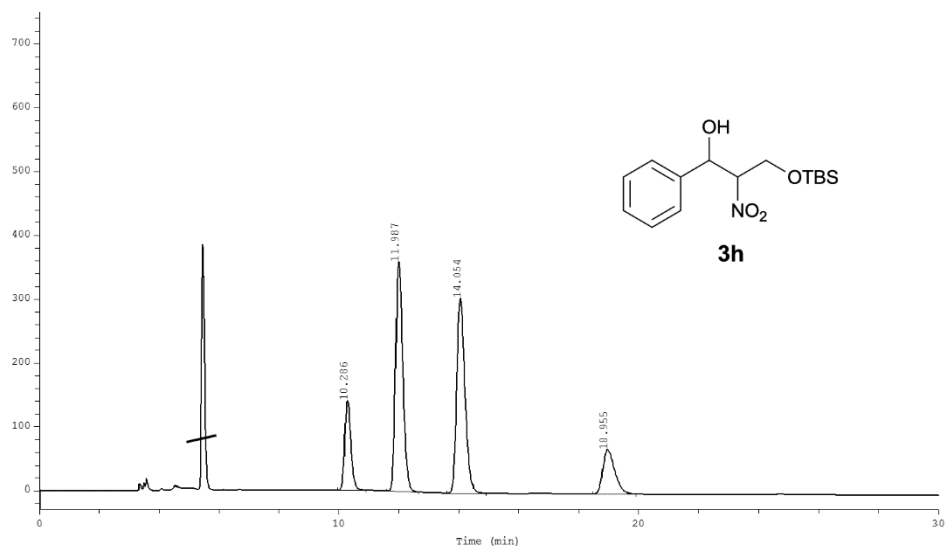


	Ret.time [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	15.39	293.77	143.47	22.00	16.87
2	17.35	261.40	142.60	19.58	16.77
3	21.39	410.97	281.80	30.78	33.14
4	23.95	369.08	282.38	27.64	33.21

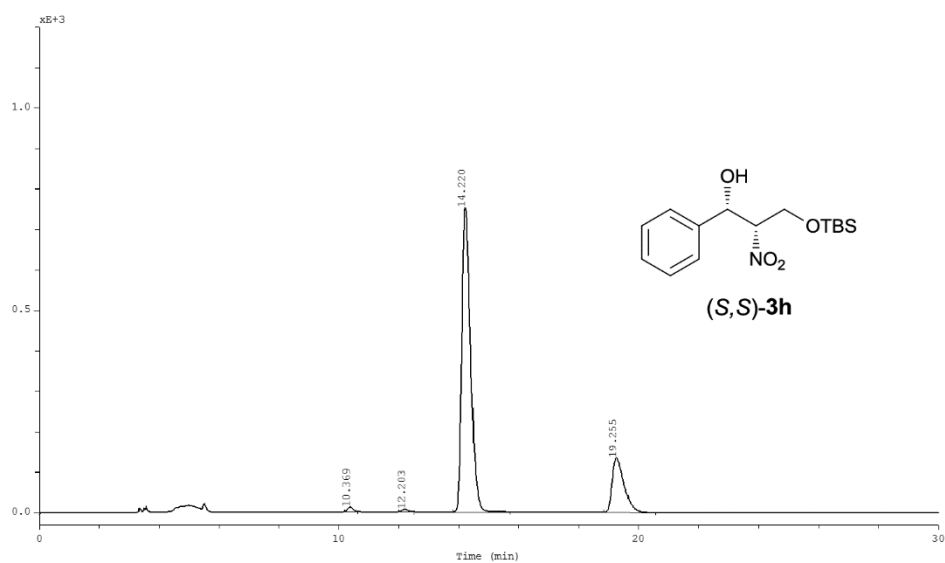


The diastereomeric ratio of **3g** was determined by ^1H NMR:



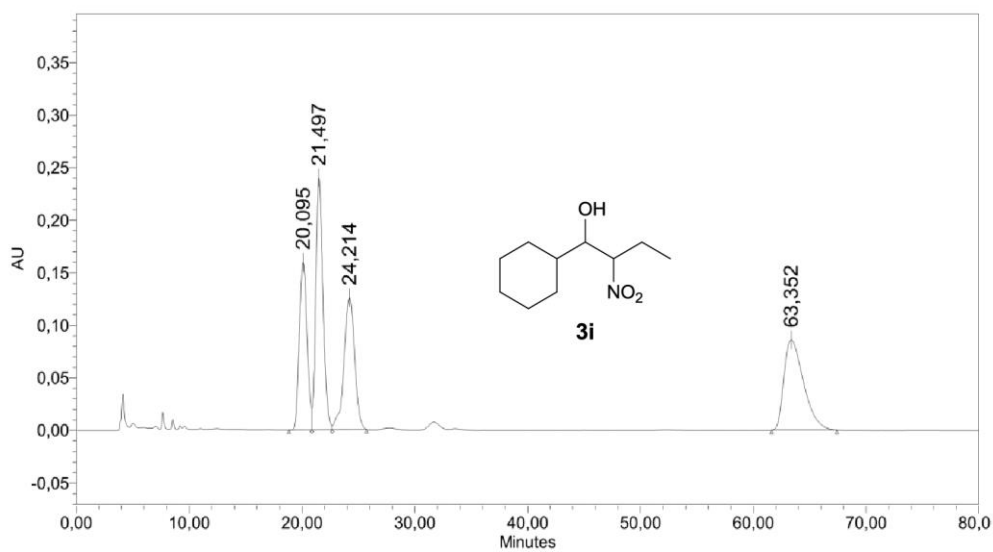
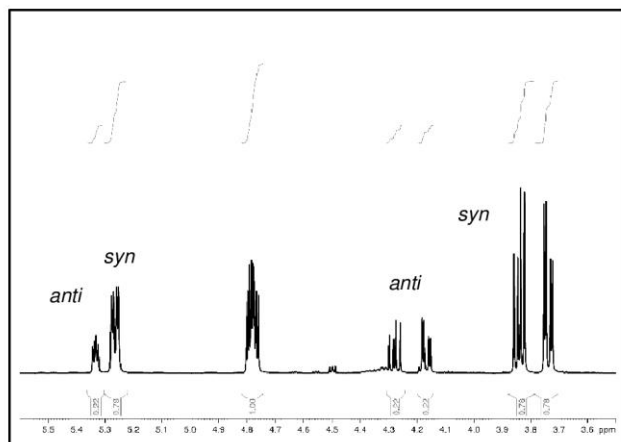


	Ret.time [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	10.29	139.69	32.53	15.99	12.34
2	11.99	359.72	99.21	41.17	37.62
3	14.05	305.18	99.84	34.92	37.86
4	18.96	69.24	32.11	7.92	12.18

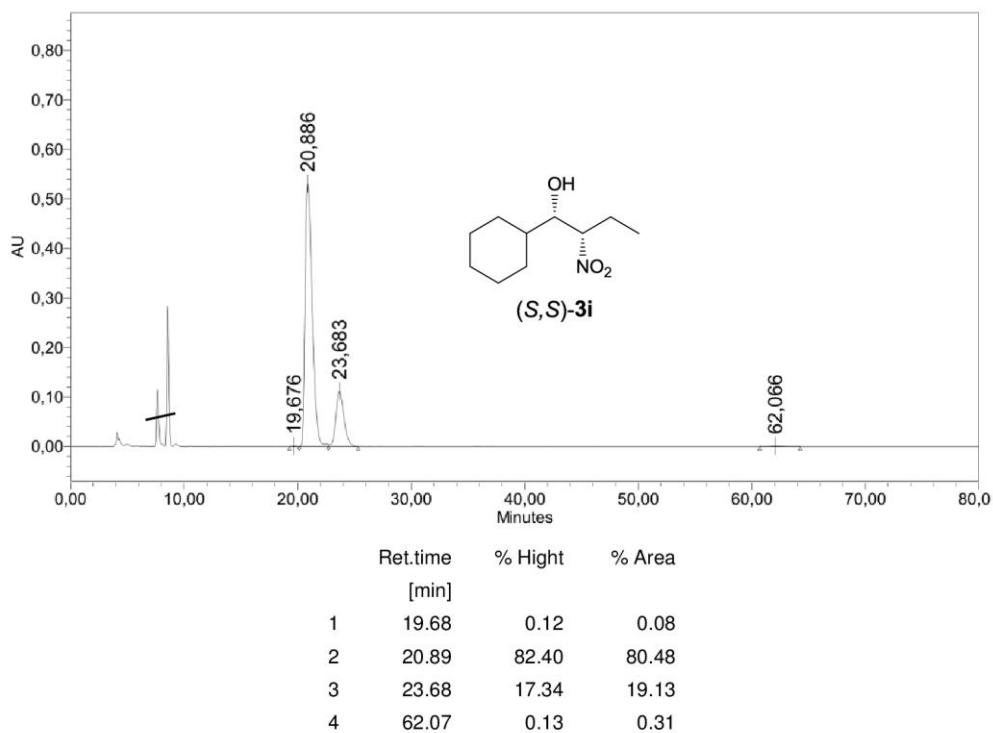


	Ret.time [min]	Height [mV]	Area [mV*min]	% Hight	% Area
1	10.37	11.49	2.40	1.27	0.75
2	12.20	6.19	1.52	0.68	0.47
3	14.22	752.45	255.18	83.18	79.23
4	19.26	134.46	62.99	14.86	19.56

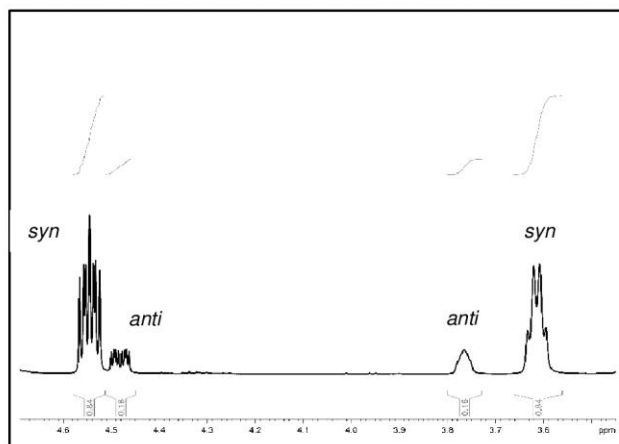
The diastereomeric ratio of **3h** was determined by ^1H NMR:

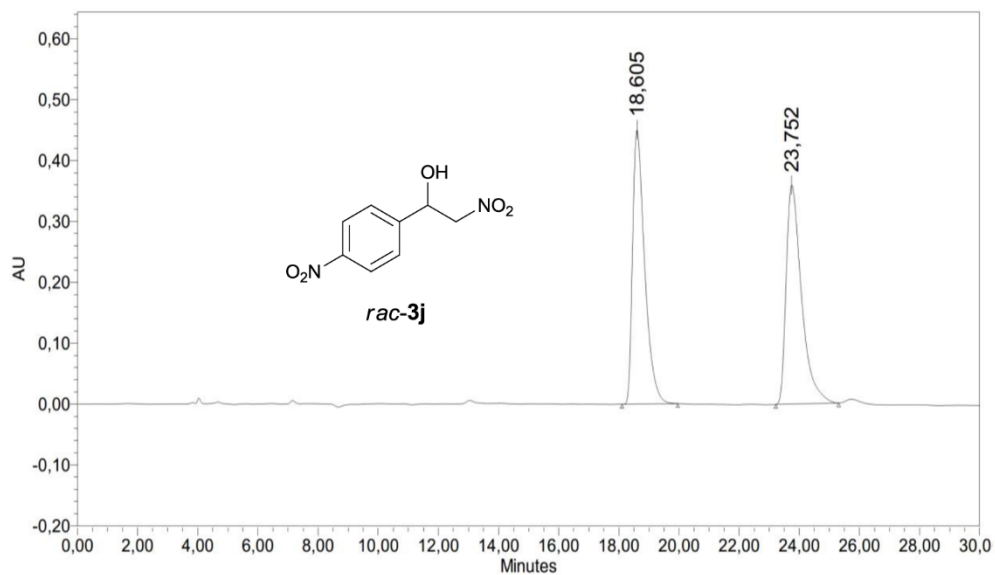


	Ret.time [min]	% Hight	% Area
1	20.09	26.14	20.73
2	21.50	39.24	28.64
3	24.21	20.54	22.47
4	63.35	14.08	28.16

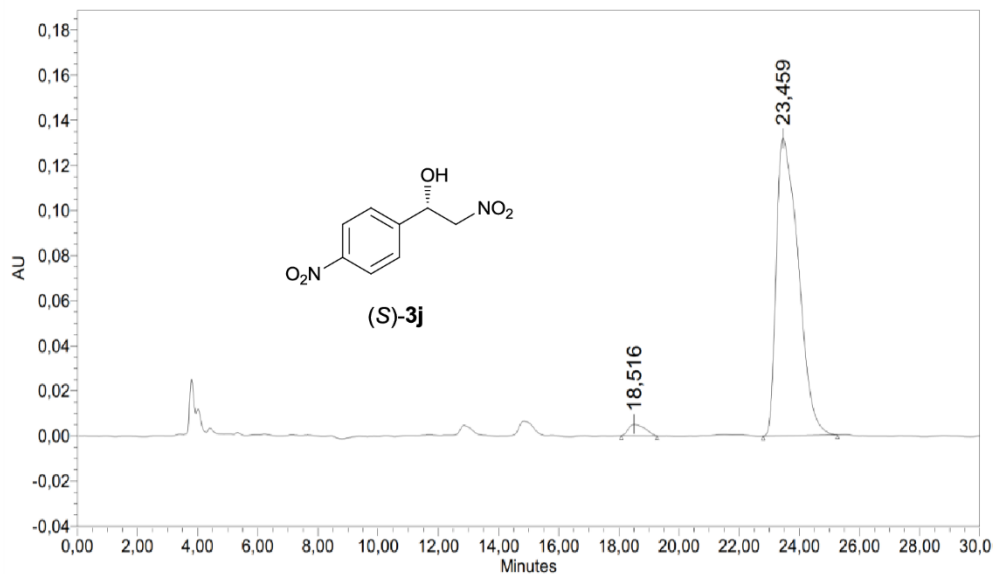


The diastereomeric ratio of **3i** was determined by ^1H NMR:





	Ret.time [min]	% Hight	% Area
1	18.61	55.61	49.57
2	23.75	44.39	50.43



	Ret.time [min]	% Hight	% Area
1	18.52	3.68	2.80
2	23.46	96.32	97.20

7.4 Enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by tricyclic 1,3,2-oxazaborolidines

Tetrahedron Letters 57 (2016) 2492–2495



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetlet



Enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by tricyclic 1,3,2-oxazaborolidines



Johannes Kaldun, Alexander Krimalowski, Matthias Breuning*

Organic Chemistry Laboratory, University of Bayreuth, Universitätsstraße 30, 95447 Bayreuth, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 March 2016

Revised 22 April 2016

Accepted 25 April 2016

Available online 26 April 2016

Keywords:

CBS reduction

Oxazaborolidine

Enantioselective catalysis

Pyrrolidine

Amino diol

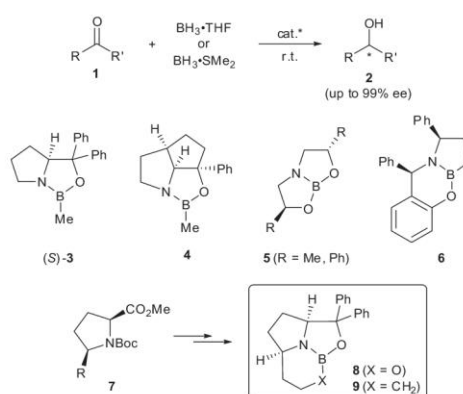
ABSTRACT

Two novel tricyclic 1,3,2-oxazaborolidines were synthesized in seven steps from methyl Boc-L-pyroglytamate. They are characterized by an *ortho*- and *peri*-fused 5/5/6-ring system with the B–N bond forming one ring junction. In the asymmetric borane reduction of ketones, the *B*-alkoxy bridged derivative permits excellent enantioselectivities of up to 98% ee and its activity is comparable to that of the standard CBS catalyst. The closely related, *B*-alkyl bridged derivative is less enantioselective and less active, as determined by competition experiments.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The catalytic enantioselective reduction of prochiral ketones is one of the most valuable transformations in asymmetric synthesis.¹ A milestone in this field was reached in 1987 when Corey and coworkers introduced the prolinol-derived 1,3,2-oxazaborolidine **3**,^{2,3} which efficiently catalyzes the borane reduction of ketones **1**, providing the secondary alcohols **2** in high yields, predictable configuration, and with excellent levels of stereocontrol (Scheme 1).⁴ The tremendous impact of this reaction, called CBS reduction, is obvious from the plethora of successful applications reported.^{5,6}

In the last three decades, factors that affect the efficiency and chirality transfer of CBS reductions were intensively studied. In-depth investigations were done on the borane source, rate of ketone addition, reaction temperature, solvent, additives, and, with respect to the catalyst, on the loading, dimerization tendency, stability, structure of the chiral backbone, and nature of the exocyclic substituent at the boron atom.^{4,7} A large number of highly stereodifferentiating oxazaborolidines with monocyclic, bicyclic, fused and bridged tricyclic cores had been prepared, but among all these there are, as yet, just a few derivatives in which the NBO-unit is part of an *ortho*- and *peri*-fused tricyclic ring system or in which two atoms of the X₃B unit form one ring junction of a bi- or oligocyclic system. The only example of the former type is Corey's constraint catalyst **4** (5/5/5-ring system), which provides superb enantioselectivities in the reduction of acetophenone (98% ee)



Scheme 1. The CBS reduction, the known catalysts **3–6** and the targeted tricyclic oxazaborolidines **8** and **9** derived from the proline derivative **7**.

and other ketones.^{8,9} Just a few bicyclic derivatives with the N–B bond as the fusion bond are currently known, such as the *B*-alkoxy oxazaborolidines **5** and **6** developed by Kagan¹⁰ and Lee,¹¹ respectively. The asymmetric inductions reached with **5** and **6** were moderate (<69% ee).

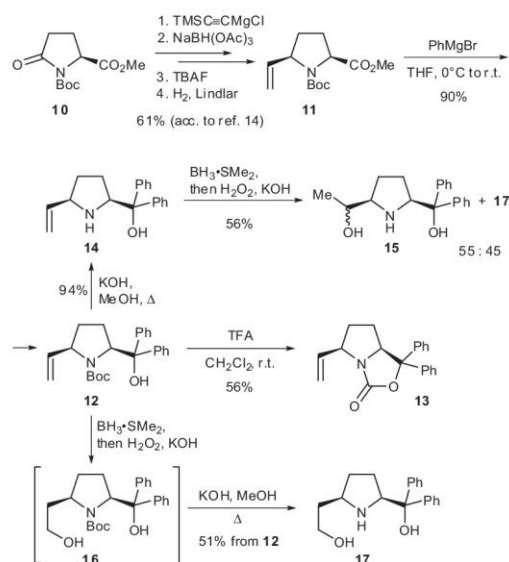
In the course of our work on chiral ligands derived from 5-*cis*-substituted prolines of type **7**,¹² we wondered whether it will be

* Corresponding author. Tel.: +49 921 55 3396.

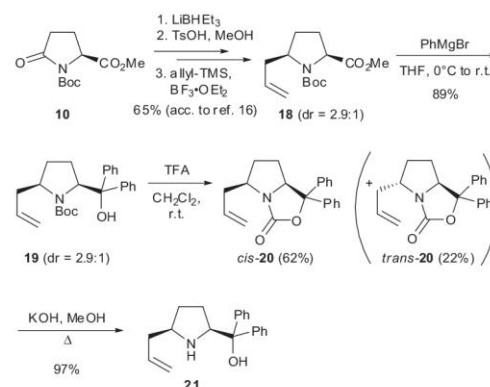
E-mail address: matthias.breuning@uni-bayreuth.de (M. Breuning).

possible to synthesize the novel tricyclic oxazaborolidines **8** and **9**, which are based on the highly stereodiscriminating standard CBS skeleton **3** (upper part of **8** and **9**), but possess an additional oxy-ethano or propano bridge between the boron atom and the α -carbon of the pyrrolidine moiety. The rigid *ortho*- and *peri*-fused 5/5/6-ring system and the incorporation of the N–B bond into one ring junction should create a stereochemically well-defined environment, thus giving rise to high asymmetric inductions upon application of **8** and **9** as catalysts in borane reductions. Furthermore, we anticipated that the concave, bowl-like shape of **8** and **9** will reduce the double bond character in the N–B bond and, in consequence, enhance the Lewis-acidity of the boron atom and the Lewis-basicity of the nitrogen atom, which might increase the catalytic activity.¹³ Herein we present the synthesis of the new tricyclic *B*-alkoxy oxazaborolidine **8** and its *B*-alkyl analogue **9**, their efficiency in the CBS-type reduction of ketones, and investigations on their activities in comparison to the standard CBS catalyst **3**.

The synthesis of the amino diol **17**, precursor to the oxazaborolidine **8**, started from commercially available methyl Boc-L-pyrroglutamate (**10**), which was converted into the *cis*-5-vinylproline **11** in four steps following a literature sequence (Scheme 2).¹⁴ Addition of PhMgBr to **11** occurred chemoselectively at the ester group and afforded the α,α -diphenyl prolinol **12** in good 90% yield. Standard *N*-Boc deprotection with TFA did not provide the desired amino alcohol **14**, but delivered the cyclic carbamate **13** in 56% yield. Thus, the intramolecular trapping of the protonated Boc group by the neighboring alcohol is considerably faster than its cleavage, which probably is a consequence of the steric pressure of the two geminal phenyl groups (Thorpe–Ingold effect¹⁵). Under basic conditions in refluxing methanolic KOH, however, the *N*-Boc protective group could be cleanly removed to give the amine **14** in high 94% yield. Introduction of the terminal alcohol function was attempted by hydroboration–oxidation. Unfortunately, an inseparable 55:45 mixture of the unwanted secondary alcohols **15** and the required amino diol **17** resulted. We therefore changed the order of the last two steps, anticipating that the bulky *N*-Boc group in **12** will strongly enhance the regioselectivity. And indeed,



Scheme 2. Synthesis of the amino diol **17** from the pyrroglutamate **10**.

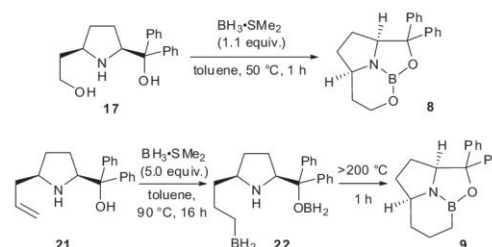


Scheme 3. Synthesis of the amino alcohol **21** from the pyrroglutamate **10**.

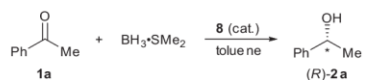
hydroboration–oxidation of **12** provided the diol **16** as the dominating product, which was directly subjected to *N*-deprotection, giving the amino diol **17** in acceptable 51% yield after purification.

The unsaturated amino alcohol **21**, precursor to **9**, was synthesized from **10** using a related sequence (Scheme 3). Introduction of the 5-*cis* allyl substituent according to a known three-step protocol¹⁶ afforded the alkene **18** as a 2.9:1 mixture of *cis*/*trans*-diastereomers (65% yield), which could not be separated on this stage. Addition of PhMgBr delivered the alcohol **19** in 89% yield (*dr* = 2.9:1), which was treated with TFA to give the carbamates **20**. The rigid bicyclic system of **20** permitted a separation of the *cis*/*trans*-diastereomers by chromatography, giving desired *cis*-**20** in 62% isolated yield. Final cleavage of the carbamate in methanolic KOH under reflux afforded the unsaturated amino alcohol **21** in 97% yield.

The tricyclic, *B*-alkoxy oxazaborolidine **8** was accessible by simple heating of **17** with a slightly overstoichiometric amount of $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ in toluene for 1 h at 50 °C (Scheme 4). The formation of **8** was confirmed by GC–MS (EI, m/z = 305, $[\text{M}]^+$) and ^{11}B NMR spectroscopy. The chemical shift of δ = +5.1 ppm is in the typical range for *B*-alkoxy oxazaborolidines,¹⁰ but in the region of higher field, due to the tetrahedral arrangement at the boron center.¹⁷ Treatment of **21** with $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ under the conditions above afforded an inseparable mixture of boron-containing species. With an excess of $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ in toluene at 90 °C, compound **22** was formed as the main species, in which, according to ^1H , ^{11}B NMR and MS (EI, m/z = 319, $[\text{M}]^+$), hydroboration of the double bond and borylation of the alcohol function had taken place. Heating of **22** under high vacuum to >200 °C enforced the desired ring closure of **22** to **9**. The structure of **9** was confirmed by MS (EI, m/z = 303, $[\text{M}]^+$) and ^{11}B NMR spectroscopy (δ = 20.4 ppm).¹⁸



Scheme 4. Preparation of the tricyclic oxazaborolidines **8** and **9**.

Table 1
Optimization of the reaction conditions for oxazaborolidine **8**^a


Entry	8 (mol %)	Temp (°C)	Addition time of 1a (min)	Yield (%) ^b	ee (%) ^c
1	5	20	0	93	91
2 ^d	5	20	0	99	82
3	5	20	30	80	97
4	5	20	60	95	97
5	5	20	90	95	97
6	2.5	20	120	98	98
7	10	20	30	89	97
8 ^e	5	20	60	81	97
9	5	40	60	94	96
10	5	10	60	15	92

^a A solution of **1a** (500 μmol) in toluene (1 mL) was continuously added over the indicated time to a solution of catalyst **8**, prepared in situ, and BH₃·SMe₂ (1.0 equiv) in toluene (1 mL).

^b Isolated yield.

^c Determined by HPLC on chiral phase.

^d Reaction in THF as the solvent.

^e Reaction at half concentration (2 + 2 mL toluene).


The performance of **8** and **9** as chiral catalysts in the enantioselective ketone reduction with borane was studied next. The reaction conditions were first optimized using catalyst **8** and acetophenone (**1a**) as the model substrate (Table 1). The oxazaborolidine **8** (5 mol %) was prepared prior to use (vide supra) as a solution in toluene (1 mL) and the achiral reductant BH₃·SMe₂ (1.0 equiv) was added. If the ketone **1a** (1.0 M in toluene) was introduced at 20 °C in one batch, the *R*-configured alcohol (*R*)-**2a** was obtained in 93% yield and acceptable 91% ee (entry 1). Changing the solvent to THF lowered the asymmetric induction significantly (82% ee, entry 2). Continuous addition of **1a** over a period of 30–90 min permitted enhanced levels of stereocontrol (97% ee, entries 3–5). Thus, as for other CBS reductions, a too large excess of the ketone in the reaction mixture has to be avoided, in order to efficiently suppress the non-stereoselective background reaction.¹⁹ Considering yield and reaction time, addition of **1a** within 60 min provided the best result. The ratio ketone/catalyst never

exceeded 0.33 in the reaction mixture under these conditions. By keeping this ratio, the amount of **8** can be reduced to 2.5 mol % (addition time of **1a**: 120 min), giving (*R*)-**2a** in high 98% yield and excellent 98% ee (entry 6). Increasing the catalyst loading to 10 mol % (addition time of **1a**: 30 min) or dilution of the reaction from 0.25 M to 0.13 M exerted no effect on the enantioselectivity (entries 7 and 8). Finally, variation of the temperature revealed, again in good agreement with other CBS reductions,^{7,8} that higher or lower temperatures cause a loss in enantioselectivity and/or yield (entries 9 and 10).

A short study on the scope of our new catalyst **8** is given in Table 2, entries 1–7. Under optimized conditions (see Table 1, entry 4), the aryl alkyl ketones **1a–d** were smoothly reduced in the presence of **8** delivering the secondary alcohols (*R*)-**2a–d** in high 92–99% yield and high to excellent 93–98% ee (entries 1–4). 4-Acetylpyridine (**1e**), which is one of the more problematic aryl methyl ketones due to the strongly Lewis basic and deactivating nitrogen atom in the heteroaromatic ring, was also reduced in high 94% ee (98% yield, entry 5). This result is clearly superior to that reached with the well-known CBS catalyst (52% ee under similar conditions).^{20,21} As examples for dialkyl ketones, pinacolone (**1f**) and benzylacetone (**1g**) were chosen (entries 6 and 7). While the former one afforded (*R*)-**2f** in 97% yield and superb 98% ee, the reduction of **1g** delivered (*R*)-**2g** with just 65% ee. The mediocre enantioselectivity, presumably caused by the lower steric differentiation between the two aliphatic substituents at the ketone, seems to be typical for Oxazaborolidine-type catalysis.²²

The borane reduction of **1a** in the presence of the tricyclic *B*-alkyl catalyst **9** provided the alcohol (*R*)-**2a** with good 89% ee (entry 8). Since **8** and **9** only differ in the atom next to the boron atom (oxygen vs methylene), the lower stereocontrol of **9** must be related to it. Either steric or electronic reasons (**8**: boric ester vs **9**: boronic ester) may account for this. In all reactions, the *R*-configured alcohols were obtained as the major enantiomers.

Finally, we decided to get some information about the activities of **8** and **9** relative to the standard CBS catalyst (*R*)-**3** (Scheme 5). The reduction of acetophenone (**1a**) under our optimized conditions (see Table 2), in which (*R*)-**3** provided (*S*)-**2a** in 91% yield and excellent 98% ee,²³ was chosen as the model reaction. Since catalysts **8** and **9** provided, compared to (*R*)-**3**, the enantio-complementary products with good to high stereocontrol, their relative reaction rates can be judged from the sense of the asymmetric induction and the level of the enantiomeric excess in the product, by using a competition experiment with equimolar amounts of **8**/*(R)*-**3** and **9**/*(R)*-**3**, respectively.²⁴ The high 85% ee (*S*) in the reaction with **9**/*(R)*-**3** reveal that the standard CBS catalyst (*R*)-**3** accelerates the borane reduction of **1a** by far more efficiently than the tricyclic *B*-alkyl oxazaborolidine **9**. This observation is in contrast to our initial assumption that the reduced N–B double bond character, caused by the bowl-like shape of **9**, might increase the Lewis acidity/basicity of the boron and nitrogen atom and, thus, enhance the activity of the catalyst. It might be possible that the coordination of both reactants to the catalyst and the following internal hydride transfer is indeed, as anticipated, faster for **9**, but this acceleration is overcompensated by other rate-reducing effects. For example, a higher dimerization tendency of **9**, which would reduce the amount of active catalyst, or a slower release of the product due to tighter binding might be a consequence of the increased Lewis

Table 2
Reduction of prochiral ketones in the presence of **8** and **9**^a


Entry	Cat.	Ketone	R	R'	Yield (%) ^b	ee (%) ^c
1 ^d	8	1a	Ph	Me	95	97
2	8	1b	Ph	Et	99	96
3	8	1c	4-O ₂ N-Ph	Me	96	98 ^f
4	8	1d	α-Indanone	Me	92	93
5 ^e	8	1e	4-Py	Me	98	94
6	8	1f	tBu	Me	97	98 ^f
7	8	1g	CH ₂ Bn	Me	81	65
8	9	1a	Ph	Me	96	89

^a A solution of the ketone **1** (500 μmol) in toluene (1 mL) was continuously added over a period of 60 min to a solution of catalyst **8** or **9** (5 mol %), prepared in situ, and BH₃·SMe₂ (1.0 equiv) in toluene (1 mL).

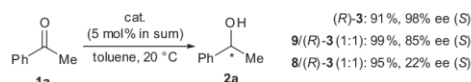
^b Isolated yield.

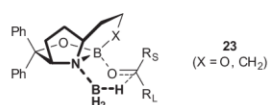
^c Determined by HPLC on chiral phase.

^d See Table 1, entry 4.

^e 2.0 equiv of BH₃·SMe₂ were used.

^f Determined by GC on chiral phase.

**Scheme 5.** Single catalyst and competition experiments with (*R*)-**3**, **8** and **9**.

Figure 1. Proposed transition states **23**.

acidic/basic character, too. In the competition experiment with **8**/(*R*)-**3**, only a weak preference for the *S*-enantiomer (22% ee) was observed, indicating that the activities of the two catalysts are in the same range, with (*R*)-**3** being just slightly more reactive than **8**. The *B*-alkoxy derivative **8** possesses therefore a higher activity than its *B*-alkyl counterpart **9**, which goes along with the better stereodifferentiation of **8**. The order of activity is (*R*)-**3** > **8** > **9**.

The sense of asymmetric induction with **8** and **9** is the same as with the CBS catalyst (*S*)-**3**. Since the stereochemical environment around the active site of **8** and **9** is similar to that of (*S*)-**3**, the transition states **23** (Fig. 1) are proposed in analogy to literature models.^{3,7a,7b} Coordination of the ketone to the boron atom and of the reductant BH₃ to the nitrogen atom occurs from the unhindered convex side, with the smaller substituent R_S of the ketone being directed toward the oxyethano and propano bridge, respectively. This sets the stage for a *Si*-face selective hydride transfer in **23**, which leads to the experimentally observed *R*-configured alcohols.

In conclusion, the novel oxazaborolidines **8** and **9** were synthesized in overall seven steps from methyl Boc-*L*-pyroglutamate (**10**). They are characterized by a tricyclic, *ortho*- and *peri*-fused 5/5/6-ring system with the N–B bond forming one of the ring junctions and differ from the well-known CBS catalyst **3** by an additional oxyethano or propano bridge between the boron atom and the α -carbon of the pyrrolidine. In the borane reduction of ketones, the *B*-alkoxy catalyst **8** provided excellent asymmetric inductions of up to 98% ee, while the stereodifferentiation with the *B*-alkyl derivative **9** reached 89% ee. The catalytic activity of **8** is comparable to that of the standard CBS catalyst **3**, but significantly higher than that of **9**.

Acknowledgment

Financial support by the DFG (German research foundation) is gratefully acknowledged.

Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.04.091>.

References and notes

- Reviews: (a) El Alami, M. S.; El Amrani, M. A.; Agbossou-Niedercorn, F.; Suisse, I.; Mortreux, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1398–1413; (b) Nakamura, K.; Yamanaka, R.; Matsuda, T.; Harada, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2659–2681; (c) Li, Y.-Y.; Yu, S.-L.; Shen, W.-Y.; Gao, J.-X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2587–2598; (d) Kim, J.; Suri, J. T.; Cordes, D. B.; Singaram, B. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 949–958.
- For preliminary work by Itsuno et al. on oxazaborolidine catalyzed borane reductions of ketones, see: (a) Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315–317; (b) Itsuno, S.; Hirao, A.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1673–1676; (c) Itsuno, S.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 469–470; (d) Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2039–2044.
- (a) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; (b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925–7926; (c) Corey, E. J.; Shibata, S.; Bakshi, R. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863; (d) Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1209–1216.
- Reviews: (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012; (b) Cho, B. T. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 443–452; (c) Deloux, L.; Srebnik, M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763–784.
- (a) Cho, B. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7621–7643; (b) Wallbaum, S.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1475–1504.
- For some newer applications of CBS reductions, see: (a) VanHeyst, M. D.; Oblak, E. Z.; Wright, D. L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10555–10559; (b) Chang, C.-W.; Chein, R.-J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4154–4159; (c) Tamura, S.; Tonokawa, M.; Murakami, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3134–3137.
- For some newer mechanistic studies, see: (a) Saavedra, J.; Stafford, S. E.; Meyer, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1324–1327; (b) Alagona, G.; Ghio, C.; Persico, M.; Tomasi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10027–10039; (c) Xu, J.; Wei, T.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6860–6866; (d) Nettles, S. M.; Matos, K.; Burkhardt, E. R.; Rouda, D. R.; Corella, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2970–2976; (e) Cho, B. T.; Kim, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2043–2047; (f) Kawanami, Y.; Mikami, Y.; Kiguchi, K.; Harauchi, Y.; Yanagita, R. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1891–1894; (g) Salunkhe, A. M.; Burkhardt, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *1997*, 1523–1526. G. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 465–472; (h) Stone, G. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 465–472; (i) Jiang, B.; Feng, Y.; Zheng, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10281–10283.
- Corey, E. J.; Chen, C.-P.; Reichard, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5547–5550.
- For applications of *N*-protonated **3** and **4** (R = *o*-Tol) as the chiral catalyst in Diels–Alder reactions, see: (a) Hu, Q.-Y.; Rege, P. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5984–5986; (b) Hu, Q.-Y.; Zhou, G.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13708–13713; (c) Reddy, K. M.; Bhimreddy, E.; Thirupathi, B.; Breiter, S.; Yu, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2443–2453.
- (a) Dubois, L.; Flaud, J.-C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1097–1104; (b) Dubois, L.; Flaud, J.-C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3803–3812.
- (a) Lee, D.-S. *Chirality* **2007**, *19*, 148–151; For related *B*-alkoxy oxazaborolidines, see: (b) Cimarelli, C.; Fraton, D.; Palmieri, G. *Chirality* **2010**, *22*, 655–661.
- (a) Scharnagel, D.; Prause, F.; Kaldun, J.; Haase, R. G.; Breuning, M. *Chem. Commun.* **2014**, 6623–6625; (b) Prause, F.; Kaldun, J.; Arensmeyer, B.; Wennemann, B.; Fröhlich, B.; Scharnagel, D.; Breuning, M. *Synthesis* **2015**, *47*, 575–586; (c) Prause, F.; Arensmeyer, B.; Fröhlich, B.; Breuning, M. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 2215–2226.
- For cage-shaped borate esters with enhanced Lewis acidity, see: (a) Yasuda, M.; Yoshioka, S.; Yamasaki, S.; Somyo, T.; Chiba, K.; Baba, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 761–764; (b) Yasuda, M.; Yoshioka, S.; Nakajima, H.; Chiba, K.; Baba, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 929–932; (c) Yasuda, M.; Nakajima, H.; Takeda, R.; Yoshioka, S.; Yamasaki, S.; Chiba, K.; Baba, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3856–3867.
- McDermott, T. S.; Bhagavatula, L.; Borchardt, T. B.; Engstrom, K. M.; Gandarilla, J.; Koteci, B. J.; Kruger, A. W.; Rozema, M. J.; Sheikh, A. Y.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1145–1155.
- (a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1080–1106; (b) Jung, M. E.; Pizzzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735–1766.
- Aggarwal, V. K.; Astle, C. J.; Ilding, H.; Wirz, B.; Rogers-Evans, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 945–947.
- (a) Contreras, R.; García, C.; Mancilla, T.; Wrackmeyer, B. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *246*, 213–217; (b) Mancilla, T.; Contreras, R.; Wrackmeyer, B. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *307*, 1–6.
- For ¹¹B NMR chemical shifts of *B*-alkyl 1,3,2-oxazaborolidines (typical range δ = 30–35 ppm), see: (a) Ortiz-Marciales, M.; Gonzalez, E.; De Jesus, M.; Espinosa, S.; Correa, W.; Martinez, J.; Figueroa, R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3347–3349; (b) Ref. 3b.
- Duquette, J.; Zhang, M.; Zhu, L.; Reeves, R. S. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 285–288.
- Quallich, G. J.; Woodall, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 785–788.
- It should be noted that the *B*-methoxy analogue of **3** and a spiroborate ester reached 99% ee in the reduction of **1e**, see: (a) Masui, M.; Shioiri, T. *Synlett* **1997**, 273–274; (b) Stepanenko, V.; De Jesús, M.; Correa, W.; Guzmán, I.; Vázquez, C.; Ortiz, L.; Ortiz-Marciales, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2738–2745.
- (a) Kawanami, Y.; Murao, S.; Ohga, T.; Kobayashi, N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8411–8414; (b) Stepanenko, V.; De Jesús, M.; Correa, W.; Guzmán, I.; Vázquez, C.; De la Cruz, W.; Ortiz-Marciales, M.; Barnes, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5799–5802; (c) DeNinno, M. P.; Perner, R. J.; Lijewski, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7415–7418.
- The 98% ee found are in good agreement with the enantiomeric excess reached under standard literature conditions (98% ee).^{3b}
- In approximation, the competition experiment can be treated as two parallel reactions in which one catalyst delivers the *S*-configured product and the other one the *R*-enantiomer. From this follows $[S]/[R] = k_{cat1}/k_{cat2}$.

SUPPLEMENTARY DATA

Enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by tricyclic 1,3,2-oxazaborolidines

Johannes Kaldun, Alexander Krimalowski and Matthias Breuning^{*}

*Organic Chemistry Laboratory
University of Bayreuth
Universitätsstraße 30
95447 Bayreuth, Germany
E-mail: Matthias.breuning@uni-bayreuth.de*

Table of contents

1. Experimental	2
2. Copies of NMR and MS spectra	9
3. Copies of HPLC and GC chromatograms	22

1. Experimental

1.1. General

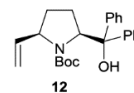
All reactions with moisture-sensitive reagents were carried out under an argon atmosphere in anhydrous solvents, prepared using standard procedures.¹ Commercially available reagents (highest quality available) were used as received. Reactions were monitored by thin layer chromatography on precoated silica gel (Macherey-Nagel, Alugram SIL G/UV254). Spots were visualized by UV light (254 nm) or by staining with aqueous KMnO₄, vanillin, or ceric ammonium molybdate. Silica gel (Macherey-Nagel, particle size 40–63 μ m) was used for column chromatography. Optical rotations were recorded on a Jasco P-1020 polarimeter (10 cm cell). NMR spectra were taken on a Bruker Avance III HD 500 or a Bruker DRX 300 instrument and calibrated using the residual undeuterated solvent as an internal reference. The peak assignments in the ¹H and ¹³C NMR data were performed on basis of 2D NMR methods (COSY, HSQC, HMBC). Infrared spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer, high resolution mass spectra were recorded on a ThermoFisher Scientific Q-Exactive (Orbitrap) or a Bruker Daltonics micrOTOF focus mass spectrometer using ESI (electrospray ionization). The EI-mass spectra were measured on a Finnigan MAT 8500 apparatus and the intensity of the signals are given relative to the base peak (100%).

The known 5-*cis*-substituted proline derivatives **11**² and **18**³ were prepared according to literature procedures.

1.2. Synthesis of the *B*-alkoxy oxazaborolidine **8**

1.2.1. (2*S*,5*R*)-*tert*-Butyl 2-(hydroxydiphenylmethyl)-5-vinylpyrrolidine-1-carboxylate (**12**)

PhMgBr (2.8 M in THF, 5 mL, 14.0 mmol) was added at 0 °C to a solution of **11** (944 mg, 3.70 mmol) in dry THF (20 mL). The mixture was allowed to warm to r.t. and stirred for 4.5 h. The reaction was quenched with satd. aqueous NH₄Cl (10 mL), partitioned between water (10 mL) and EtOAc (20 mL), and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 \times 20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Removal of the solvent under reduced pressure and column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 4:1) provided the alcohol **12** (1.26 g, 3.32 mmol, 90%) as white crystalline solid.



$\alpha_D^{30} = -10.9^\circ$ ($c = 1.00$ in MeOH); mp = 143 °C; $R_f = 0.50$ (hexanes/EtOAc 6:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.72 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.41 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.66 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.00 (m, 1 H, 3-*HH*), 2.14 (m, 1 H, 3-*HH*), 4.05 (q, $J = 8.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.90 (d, $J = 10.7$ Hz, 1 H, *CHH*=CH), 4.93 (d, $J = 18.1$ Hz, 1 H, *CHH*=CH), 4.98 (dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 1 H, 2-H), 5.28 (m, 1 H, CH₂=CH), 7.18 (m, 1 H, ArH), 7.33 (m, 5 H, ArH), 7.40 (m, 4 H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 28.4 (C(CH₃)₃), 28.5 (C-3), 30.7 (C-4), 62.8 (C-5), 67.1 (C-2), 81.26 (CPh₂OH), 81.27 (C(CH₃)₃), 114.9 (CH₂=CHR), 127.1, 127.3, 127.5, 127.8, 128.0,

¹ Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann, Oxford, 4th edn., 2000.

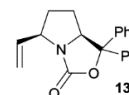
² McDermott, T. S.; Bhagavatula, L.; Borchardt, T. B.; Engstrom, K. M.; Gandarilla, J.; Kotecki, B. J.; Kruger, A. W.; Rozema, M. J.; Sheikh, A. Y.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J. *Org. Process. Res. Development* **2009**, *13*, 1145-1155.

³ Aggarwal, V. K.; Astle, C. J.; Iding, H.; Wirz, B.; Rogers-Evans, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 945-947.

128.7 (ArCH), 140.2 (CH₂=CHR), 143.9, 147.1 (ArC_q), 159.0 [NC=O(O'Bu)]; IR (ATR): 3301, 2978, 1651, 1491, 1444, 1382, 1364, 1153, 1114, 865; HRMS (ESI): calcd. for C₂₄H₂₉NO₃ [M + Na]⁺: 402.20396, found: 402.20432.

1.2.2. (5*R*,7*aS*)-1,1-Diphenyl-5-vinyltetrahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-3(1*H*)-one (**13**)

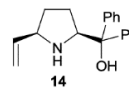
TFA (2.56 mL, 3.80 g, 33.2 mmol) was added at r.t. to a solution of **12** (973 mg, 2.56 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (10 mL). After stirring overnight, the mixture was neutralized with satd. aqueous NaHCO₃ (15 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent and crystallization from Et₂O/pentane afforded the carbamate **13** (440 mg, 1.44 mmol, 56%) as a white solid.



$\alpha_D^{30} = -311^\circ$ ($c = 0.5$ in CH₂Cl₂); mp = 231 °C (decomposition); $R_f = 0.29$ (hexanes/EtOAc 5:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (m, 1 H, 7-HH), 1.84 (m, 2 H, 7-HH, 6-HH), 2.35 (m, 1 H, 6-HH), 4.10 (dt, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.83 (dd, $J = 10.2, 5.7$ Hz, 1 H, 7a-H), 5.18 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H, CH=CHH), 5.25 (d, $J = 17.0$ Hz, 1 H, CH=CHH), 5.65 (ddd, $J = 17.0, 10.1, 8.5$ Hz, 1 H, CH=CHH), 7.26-7.45 (m, 10 H, ArH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 27.1 (C-7), 36.0 (C-6), 58.0 (C-7a), 70.3 (C-5), 87.5 (CPh₂O), 117.8 (CH=CH₂), 126.2, 126.3, 128.0, 128.4, 128.5, 128.7 (ArCH), 135.4 (CH=CH₂), 140.2 (ArC_q), 142.7 (ArC_q), 155.1 (NC(=O)O); IR (ATR): 3057, 2988, 2955, 1738, 1448, 1394, 1310, 1174, 1077, 993, 956; HRMS (ESI): calcd. for C₂₀H₂₀NO₂ [M + H]⁺: 306.14886, found: 306.14792.

1.2.3. (2*S*,5*R*)-5-Vinylpyrrolidin-2-diphenylmethanol (**14**)

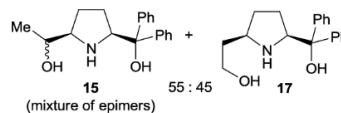
The carbamate **13** (500 mg, 1.32 mmol), dissolved in methanolic KOH (10%, 30 mL), was heated under reflux overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining solid was dissolved in water (20 mL). The aqueous suspension was extracted with CH₂Cl₂ (4 × 20 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent and purification by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MTBE 1:1) provided the amino alcohol **14** (346 mg, 1.24 mmol, 94%) as a colorless oil.



$\alpha_D^{30} = -60.2^\circ$ ($c = 1.00$ in MeOH); $R_f = 0.20$ (hexanes/EtOAc 5:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.49 (m, 1 H, 4-HH), 1.64 (m, 1 H, 3-HH), 1.65-1.83 (m, 2H, 3-HH, NH), 1.87 (m, 1 H, 4-HH), 3.67 (dd, $J = 15.5, 7.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.35 (dd, $J = 8.4, 6.7$ Hz, 1 H, 2-H), 4.61 (s, 1 H, OH), 4.96 (ddd, $J = 10.2, 1.6, 0.7$ Hz, 1 H, CHH=CH), 5.11 (ddd, $J = 17.2, 1.6, 1.0$ Hz, 1 H, CHH=CH), 5.77 (ddd, $J = 17.2, 10.2, 7.2$ Hz, 1 H, CHH=CH), 7.16 (m, 2 H, Ar-H), 7.28 (m, 4 H, Ar-H), 7.50 (m, 2 H, Ar-H), 7.57 (m, 2 H, Ar-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 25.9 (C-3), 32.2 (C-4), 61.5 (C-5), 64.3 (C-2), 81.7 (CPh₂OH), 114.4 (CH=CH₂), 125.6, 125.9, 126.5, 126.6, 128.2, 128.4 (Ar-CH), 141.5 (CH=CH₂), 145.3 (Ar-C_q), 148.1 (Ar-C_q); IR (ATR): 3357, 3060, 3027, 2964, 2870, 1491, 1449, 1392, 1175, 990, 918, 747; HRMS (ESI): calcd. for C₁₉H₂₁NO [M + H]⁺: 280.16959, found: 280.16916.

1.2.4. Hydroboration of **14**

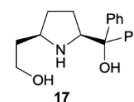
$\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2.0 M in Toluene, 81 μL , 161 μmol) was added at 0 $^\circ\text{C}$ to a solution of alkene **14** (15.0 mg, 53.7 μmol) in toluene (0.5 mL). The solvent was evaporated after 2 h and the crude product was treated with methanolic KOH (10%, 60 μL) and aqueous H_2O_2 (30%, 28 μL). The white precipitate was filtered off and the solvent was removed under reduced pressure to give an inseparable 55:45 mixture of the diols **15** (mixture of epimers) and **17** as white solid. A sufficiently pure sample of one epimer of **15** was obtained by column chromatography (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{conc. NH}_3$, 98:1.8:0.2) as characterized by ^1H NMR.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H, CH_3), 1.79 (m, 1 H, CH_2), 1.99 (dd, $J = 11.6, 7.2$ Hz, 1 H, CH_2), 2.05–2.35 (m, 2 H, CH_2), 2.41 (br. s, NH), 3.27 (m, 1 H, 5-H), 4.14 (br. s, 1 H, OH), 4.28 (dd, $J = 6.4, 2.5$ Hz, 1 H, CH_3CHOH), 4.39 (m, 1 H, 2-H), 4.54 (s, 1 H, OH), 7.07–7.40 (m, 6 H, Ar-H), 7.48 (m, 2 H, Ar-H), 7.62 (m, 2 H, Ar-H).

1.2.5. (2*R*,5*S*)-5-(Hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidin-2-ethanol (**17**)

A solution of the alcohol **12** (380 mg, 1.00 mmol) in dry THF (5 mL) was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and treated with $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (2.0 M in toluene, 750 μL , 1.50 mmol). MeOH (350 μL , 277 mg, 8.63 mmol) was added after 6 h. When H_2 evolution had ceased, aqueous H_2O_2 (30%, 180 μL) and aqueous NaOH (10%, 200 μL) were added and the mixture was stirred at r.t. overnight. After dilution with water (20 mL) and extraction with CH_2Cl_2 (3×40 mL), the combined organic layers were dried over MgSO_4 . The solvent was evaporated to give the crude, *N*-Boc protected alcohol **16**.



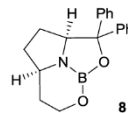
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.33 (br. s, 11 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CH_2), 1.67 (m, 1 H, CH_2), 1.94 (m, 2 H, CH_2), 2.12 (m, 1 H, CH_2), 3.47 (m, 2 H, CH_2OH), 3.98 (m, 1 H, 2-H), 4.96 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.18–7.50 (m, 10 H, Ar-H).

The alcohol **16** was dissolved in methanolic KOH (20%, 20 mL) and heated under reflux for 24 h. The mixture was diluted with brine (20 mL), extracted with CH_2Cl_2 (3×30 mL), and the organic layer was dried over MgSO_4 . Evaporation of the solvent and column chromatography (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{conc. NH}_3$, 95:4.5:0.5) delivered the amino diol **17** (153 mg, 514 μmol , 51%) as white crystalline solid.

$\alpha_{\text{D}}^{30} = -40.3^\circ$ ($c = 1.0$ in MeOH); mp = 112 $^\circ\text{C}$; $R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{conc. NH}_3$, 98:1.8:0.2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.58 (dddd, $J = 16.5, 13.1, 8.3, 6.4$ Hz, 1 H, 3-*HH*), 1.64–1.80 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 3-*HH*), 1.84 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.11 (br. s, 2 H, NH, OH), 3.40 (ddt, $J = 13.9, 12.9, 6.9$ Hz, 1 H, 2-H), 3.68 (ddt, $J = 12.1, 10.9, 6.4$ Hz, 1 H, CHHOH), 3.74 (dt, $J = 10.9, 6.0$ Hz, 1 H, CHHOH), 4.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.40 (br. s, 1 H, OH), 7.16 (m, 2 H, Ar-H), 7.28 (m, 4 H, Ar-H), 7.49 (m, 2 H, Ar-H), 7.56 (m, 2 H, Ar-H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 25.6 (C-4), 31.4 (C-3), 38.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 56.6 (C-2), 61.5 (CH_2OH), 64.8 (C-5), 77.3 (CPh_2OH), 125.6, 125.9, 126.5, 126.7, 128.2, 128.5 (Ar-CH), 145.4, 148.0 (Ar- C_q); IR (ATR): 3344, 3059, 2934, 1597, 1492, 1448, 1401, 1175, 1063, 698; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 298.18016, found: 298.18033.

1.2.6. (2a*S*,4a*R*)-2,2-Diphenylhexahydro-2*H*-1,7-dioxo-2a¹-aza-7a-boracyclopenta[*cd*]indene (8)

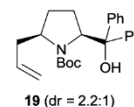
BH₃·SMe₂ (2.0 M in toluene, 14.0 μL, 28.0 μmol) was added to a solution of the amino diol **17** (25.0 μM in toluene, 1.0 mL, 7.43 mg, 25.0 μmol). The reaction mixture was stirred for 1 h at 50 °C. The oxazaborolidine **8** formed was characterized by ¹¹B NMR and MS and directly used in the enantioselective borane reduction of ketones.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ -0.1 (br. s, 2 H, CH₂), 0.9-2.4 (m, 4 H, CH₂), 3.3 (br. s, 2 H, OCH₂), 3.7 (m, 1 H, 4a-H), 4.6 (m, 1 H, 2a-H), 6.7-7.4 (m, 10 H, Ar-H); ¹¹B NMR (160 MHz, DMSO-d₆): δ +5.1 ppm. MS (EI): m/z 305 (100, [M]⁺), 276 (21), 209 (34), 165 (40).

1.3. Synthesis of the *B*-alkyl oxazaborolidine 9**1.3.1. (2*R*,5*S*)-*tert*-Butyl 2-allyl-5-(hydroxydiphenylmethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (19)**

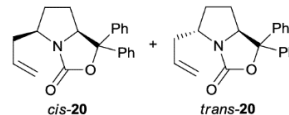
PhMgBr (2.8 M in Et₂O, 12.3 mL, 34.3 mmol) was added at 0 °C to a solution of **18** (2.05 g, 7.61 mmol, *cis*-**18**:*trans*-**18** = 2.9:1) in dry THF (25 mL). After 1 h, the mixture was allowed to warm to r.t. and was stirred for further 1.5 h. After quench with satd. aqueous NH₄Cl (15 mL), stirring was continued for additional 30 min. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 5:1) afforded the alcohol **19** (2.65 g, 6.73 mmol, 89%) as an inseparable 2.9:1 mixture of *cis/trans*-diastereomers.



$\alpha_D^{24} = -121.6^\circ$ (c = 1.00 in CH₂Cl₂); mp = 129.6 °C; R_f = 0.47 (hexanes/EtOAc 5:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.48 (tt, J = 12.6, 8.1 Hz, 0.28 H, CH₂), 0.77 (m, 0.73 H, CH₂), 1.20 (dd, J = 12.8, 7.9 Hz, 0.30 H, CH₂), 1.44 (s, 6.67 H, C(CH₃)₃), 1.51 (s, 2.34 H, C(CH₃)₃), 1.67 (m, 0.78 H, CH₂), 1.84 (dd, J = 13.4, 7.9 Hz, 0.26 H, CH₂), 1.98 (m, 0.75 H, CH₂), 2.11 (m, 1.0 H, CH₂), 2.19 (m, 0.27 H, CH₂), 2.47 (m, 1.0 H, CH₂), 3.47 (t, J = 7.0 Hz, 0.26 H, 2-H), 3.61 (m, 0.76 H, 2-H), 4.84 (d, J = 17.2, 0.75 H, CH=CHH), 4.88 (dd, J = 10.2, 0.8 Hz, 0.74 H, CH=CHH), 4.94 (dd, J = 9.0, 3.3 Hz, 0.73 H, 5-H), 4.98 (m, 0.53 H, CH=CH₂), 5.01 (s, 0.26 H, 5-H), 5.49 (m, 0.75 H, CH=CH₂), 5.61 (m, 0.26 H, CH=CH₂), 7.21-7.35 (m, 6.5 H, Ar-H), 7.39 (m, 2.00 H, Ar-H), 7.43 (m, 1.47 H, Ar-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃; *: *cis*-**20**, #: *trans*-**20**): δ 27.1 (CH₂[#]), 28.36 (CH₂^{*}), 28.41 (C(CH₃)₃), 28.6 (CH₂^{*}), 29.7 (CH₂^{*}), 38.4 (CH₂CH=CH₂[#]), 40.0 (CH₂CH=CH₂^{*}), 59.1 (C-2[#]), 59.9 (C-2^{*}), 65.2 (C-5[#]), 67.6 (C-5^{*}), 81.1 (CPh₂OH), 81.2 (C(CH₃)₃), 116.5 (CH=CH₂^{*}), 117.5 (CH=CH₂[#]), 127.1 (Ar-CH^{*}), 127.15, 127.18 (Ar-CH[#]), 127.22 (Ar-CH^{*}), 127.4 (Ar-CH[#]), 127.5 (Ar-CH^{*}), 127.86, 127.92 (Ar-CH^{*}), 128.0, 128.6 (Ar-CH[#]), 128.8 (Ar-CH^{*}), 135.0 (Ar-CH[#]), 135.6 (Ar-CH^{*}), 143.8 (CH=CH₂^{*}), 144.0 (CH=CH₂[#]), 146.9 (Ar-C_q^{*}), 147.2 (Ar-C_q[#]), 158.7 (NCO₂); IR (ATR): 3450, 2971, 1655, 1494, 1449, 1390, 1361, 1368, 1168, 1116, 1032; HRMS (ESI): calcd. for C₂₅H₃₁NO₃ [M + Na]⁺: 416.21961, found: 416.21848.

1.3.2. (5*R*,7*aS*)- and (5*S*,7*aS*)-5-Allyl-1,1-diphenyltetrahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-3(1*H*)-one (*cis*-**20** and *trans*-**20**)

TFA (1.51 mL, 2.22 g, 19.5 mmol) was added at r.t. to a solution of **19** (590 mg, 1.50 mmol, *cis*-**19**:*trans*-**19** = 2.9:1) in dry CH₂Cl₂ (15 mL). After stirring overnight, the reaction mixture was evaporated with CH₂Cl₂ (5 × 15 mL) to remove excess TFA. The crude product was subjected to column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 10:1 – 4:1) to give, in the order of elution, the carbamates *trans*-**20** (104 mg, 326 μmol, 22%) and *cis*-**20** (299 mg, 936 μmol, 62%) as white solids.

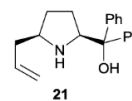


Cis-**20**: $\alpha_D^{30} = -215^\circ$ ($c = 0.5$ in CH₂Cl₂); mp = 121 °C; $R_f = 0.33$ (hexanes/EtOAc 5:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (m, 1 H, 7-*HH*), 1.80 (m, 1 H, 7-*HH*), 1.90 (m, 2 H, 6-*HH*, CH₂=CHCHH), 2.18 (m, 1 H, 6-*HH*), 2.99 (m, 1 H, CH₂=CHCHH), 3.66 (m, 1 H, 5-H), 4.82 (dd, $J = 10.5, 5.7$ Hz, 1 H, 7*a*-H), 5.01 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.61 (dddd, $J = 23.5, 10.3, 7.8, 6.3$ Hz, 1 H, CH=CH₂), 7.27-7.51 (m, 10 H, Ar-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 26.5 (C-7), 33.0 (C-6), 35.1 (CH₂=CHCH₂), 54.2 (C-5), 70.6 (C-7*a*), 87.6 (CPh₂O), 118.2 (CH=CH₂), 126.18, 126.21, 128.0, 128.3, 128.5, 128.7 (Ar-CH), 134.1 (CH=CH₂), 140.1, 142.7 (Ar-C_q), 154.8 (NCO₂); IR (ATR): 3053, 2962, 2926, 2853, 1731, 1640, 1450, 1403, 1297, 1185, 1070, 1003; HRMS (ESI): calcd. for C₂₁H₂₁NO₂ [M + H]⁺: 320.16451, found: 320.16351.

Trans-**20**: $\alpha_D^{30} = -221^\circ$ ($c = 1.0$ in MeOH); mp = 107 °C; $R_f = 0.40$ (hexanes/EtOAc 5:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (ddd, $J = 23, 11.9, 8.3$ Hz, 1 H, 7-*HH*); 1.51-1.74 (m, 2 H, 7-*HH*, 6-*HH*), 2.13 (m, 1 H, 6-*HH*), 2.32 (m, 1 H, CH₂=CHCHH), 2.40 (m, 1 H, CH₂=CHCHH), 4.03 (m, 1 H, 5-H), 4.57 (dd, $J = 11.0, 5.1$ Hz, 1 H, 7*a*-H), 5.06-5.19 (m, 2 H, CH=CH₂), 5.82 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 7.0$ Hz, 1 H, CH=CH₂), 7.26-7.40 (m, 8 H, Ar-H), 7.49 (m, 2H, Ar-H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 30.3 (C-7), 31.4 (C-6), 40.6 (CH₂=CHCH₂), 58.9 (C-5), 68.6 (C-7*a*), 86.0 (CPh₂O), 118.1 (CH=CH₂), 125.7, 126.3, 127.8, 128.4, 128.5, 128.7 (Ar-CH), 134.2 (CH=CH₂), 140.4, 143.5 (Ar-C_q), 160.5 (NCO₂); IR (ATR): 3090, 3006, 2977, 2939, 1743, 1491, 1451, 1377, 1335, 1249, 1002; HRMS (ESI): calcd. for C₂₁H₂₁NO₂ [M + H]⁺: 320.16451, found: 320.16342.

1.3.3. (2*S*,5*R*)-5-Allylpyrrolidin-2-diphenylmethanol (**21**)

A solution of the carbamate *cis*-**20** (283 mg, 887 μmol) in methanolic KOH (10%, 9.0 mL), ethanol (4.0 mL) and water (0.5 mL) was heated under reflux for 24 h. The solvent was evaporated and the residue was dissolved in water (20 mL). After extraction with CH₂Cl₂ (4 × 30 mL), the combined organic layers were dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Column chromatography (SiO₂, hexanes/EtOAc 1:1) provided the amino alcohol **21** (253 mg, 862 μmol, 97%) as a colorless oil.

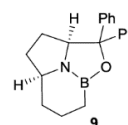


$\alpha_D^{30} = -29.9^\circ$ ($c = 1.0$ in MeOH); $R_f = 0.17$ (CH₂Cl₂/MeOH 49:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (m, 1 H, 4-*HH*), 1.56 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.67 (m, 1 H, 3-*HH*), 1.74 (s, 1 H, NH), 1.81 (m, 1 H, 4-*HH*), 2.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 2 H, CH₂-CH=CH₂), 3.25 (m, 1 H, 5-H), 4.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2-H), 4.98 (m, 1H, CH=CHH), 5.03 (ddd, $J = 17.1, 3.3, 1.4$ Hz, CH=CHH), 5.75 (dddd, $J = 17.2, 14.2, 10.2, 7.1$ Hz, 1 H, CH=CHH), 7.16 (m, 2 H, Ar-

H), 7.27 (m, 4 H, Ar-H), 7.48 (m, 2 H, Ar-H), 7.57 (m, 2 H, Ar-H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 25.7 (C-3), 30.7 (C-4), 41.4 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 58.0 (C-5), 64.3 (C-2), 76.9 (CPh_2OH), 116.6 (CH=CH_2), 125.6, 126.0, 126.5, 126.6, 128.1, 128.4 (Ar-CH), 136.1 (CH=CH_2), 145.5, 148.2 (Ar- C_q) ppm; IR (ATR): 3356, 3072, 3028, 2973, 2871, 1491, 1449, 1400, 1170, 1065, 914, 702; HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 294.18524, found: 294.18451.

1.3.4. (2a*S*,4a*S*)-2,2-diphenyloctahydro-1-oxa-2a¹-aza-7a-boracyclopenta[cd]indene (**9**)

$\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (2.0 M in toluene, 1.0 mL, 2.00 mmol) was added to a solution of the amino alcohol **21** (117 mg, 400 μmol) in toluene (8 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h at 90 $^\circ\text{C}$, which provided a mixture of the intermediate **22** (minor species) and **9** (main species). After removal of toluene in vacuo, the residue was heated for 1 h to >200 $^\circ\text{C}$. The oxazaborolidine **9** formed was characterized by ^{11}B NMR and MS and directly used in the enantioselective borane reduction of ketones.



9: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ -0.2 (br. s, 2 H, CH_2), 0.8-2.2 (m, 8 H, CH_2), 3.5-3.9 (m, 1 H, 4a-H), 4.5-5.1 (m, 1 H, 2a-H), 6.9-7.9 (m, 10 H, Ar-H) ppm; ^{11}B NMR (160 MHz, DMSO-d_6): δ +20.4 ppm; MS (EI): m/z 303 (6, [M] $^{++}$), 274 (2), 165 (4), 127 (8), 119 (4), 84 (100).

22: ^{11}B NMR (160 MHz, DMSO-d_6): δ 37.0; 0.2 ppm; MS (EI): m/z 319 (100, [M] $^{++}$), 303 (67), 209 (40), 165 (69).

1.4. Enantioselective borane reduction of ketones

1.4.1. Typical procedure

$\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (2.0 M in toluene, 250 μL , 500 μmol) was added to a solution of the *B*-alkoxy oxazaborolidine **8** (7.43 mg, 25.0 μmol in toluene (1 mL), prepared prior to use according to procedure 1.2.6). After 15 min at 50 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was adjusted to 20 $^\circ\text{C}$ and a solution of acetophenone (**1a**, 60.1 mg, 58.3 μL , 500 μmol) in toluene (1 mL) was continuously introduced over a period of 60 min via syringe pump. After addition, the reaction was stirred for additional 10 min and quenched with methanolic H_2SO_4 (1.1 M, 500 μL). The mixture was stirred for further 15 min and directly subjected to column chromatography (SiO_2 , pentane/ Et_2O 2:1) to give (*R*)-phenylethanol ((*R*)-**2a**, 58.3 mg, 477 μmol , 95%, 97% ee) as a colorless oil.

1.4.2. Enantiomer analysis of the alcohols 2a-g

The enantiomeric excess of the alcohols **2a**, **2b**, **2d**, **2e**, and **2g** was determined by HPLC (Waters Alliance HPLC, Waters 2695 Separation Module, Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector) on chiral phase. The absolute configuration was assigned from the retention times of the stereoisomers in comparison with literature data.⁴



Table S1. HPLC analysis on chiral phase.

Compound	R	R'	HPLC Column	Solvent System <i>n</i> -hexane/ <i>i</i> PrOH	Flow [ml/min]	<i>t_r</i> (R) [min] ^a	<i>t_r</i> (S) [min] ^a	Ref. ^b
2a	Ph	Me	Chiralcel OD-3	96:4	0.8	12.1	15.0	4a
2b	Ph	Et	Chiralcel OD-3	93:7	0.8	8.3	9.3	4b
2d	α -indanone		Chiralpak AD-H	96:4	0.8	14.9	13.2	4c
2e	4-Py	Me	Chiralcel OD-3	95:5 ^c	0.6	27.1	25.8	4d
2g	CH ₂ Bn	Me	Chiralcel OD-3	95:5	0.8	12.9	19.0	4e

^a Retention time. ^b Reference data for NMR spectra and enantiomer analysis by HPLC on chiral phase. ^c EtOH was used instead of *i*PrOH.

The enantiomeric excess of the alcohol **2c** and of the acetate of **2f** was determined by GC (Trace GC Ultra) on chiral phase. The absolute configuration of **2c** and **2f** was assigned from the sign of the optical rotation.⁵ Procedure for the acetylation of **2f**: The alcohol **2f** (2.0 mg) was mixed with pyridine (25 μ L) and Ac₂O (25 μ L) and heated to 60 °C overnight. The crude mixture was diluted with EtOAc (1.0 mL) and directly subjected to GC.

Table S2. GC analysis on chiral phase.

Compound	R	R'	GC Column	oven temp. [°C]	Carrier gas	<i>t_r</i> (R) [min] ^a	<i>t_r</i> (S) [min] ^a
2c	4-O ₂ N-Ph	Me	BGB-176-SE	160	H ₂	29.6	31.0
acetate of 2f	<i>t</i> Bu	Me	BGB-176-SE	50	H ₂	46.9	37.3

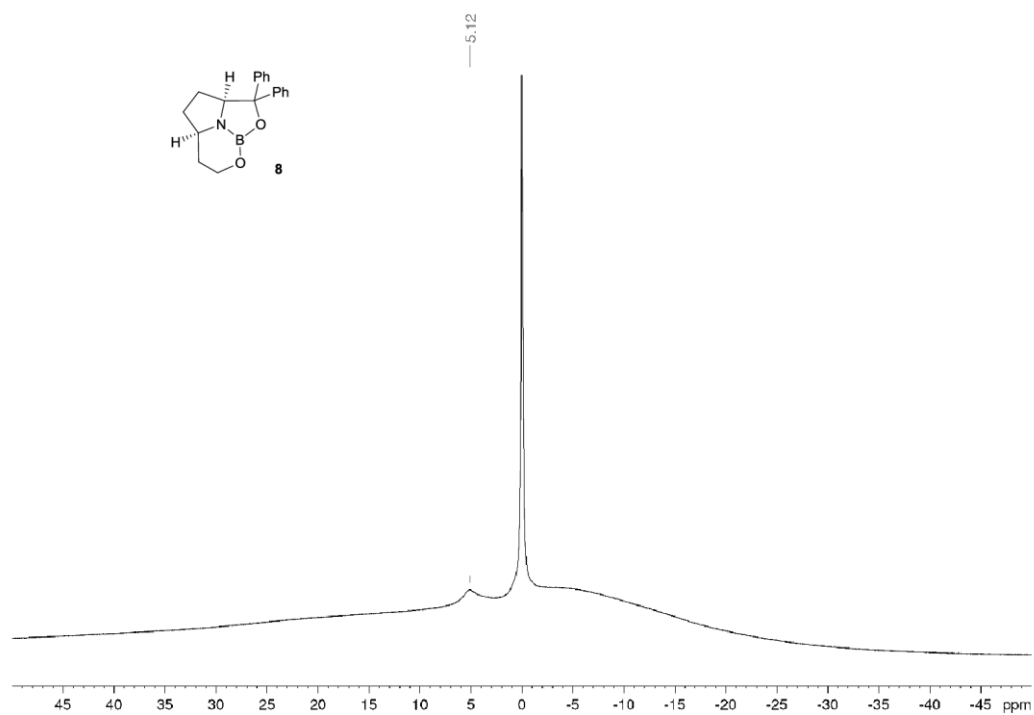
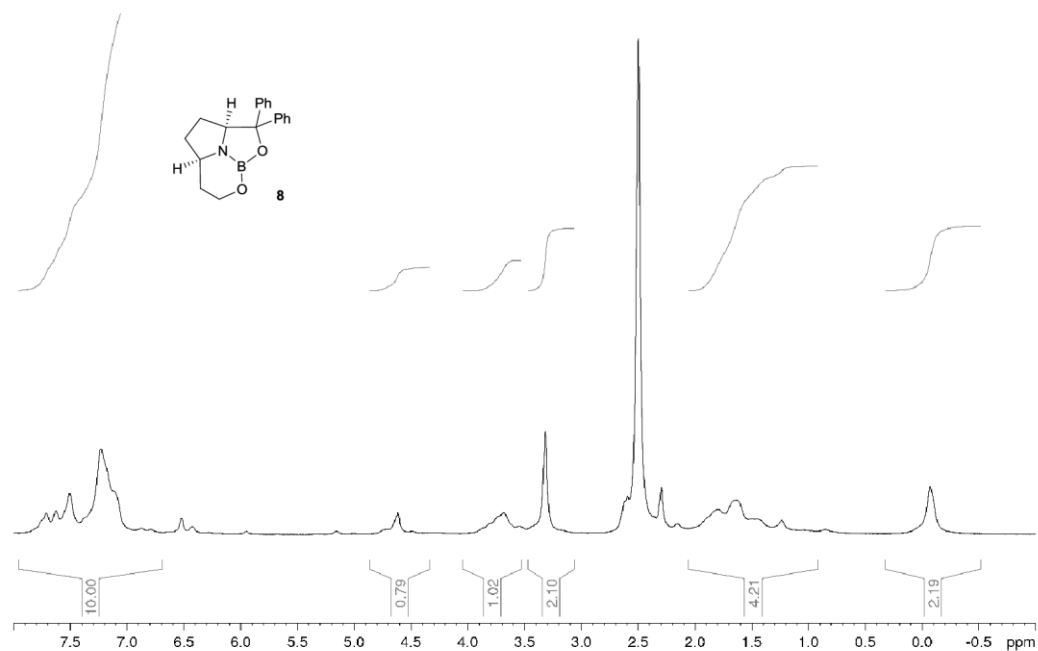
^a Retention time.

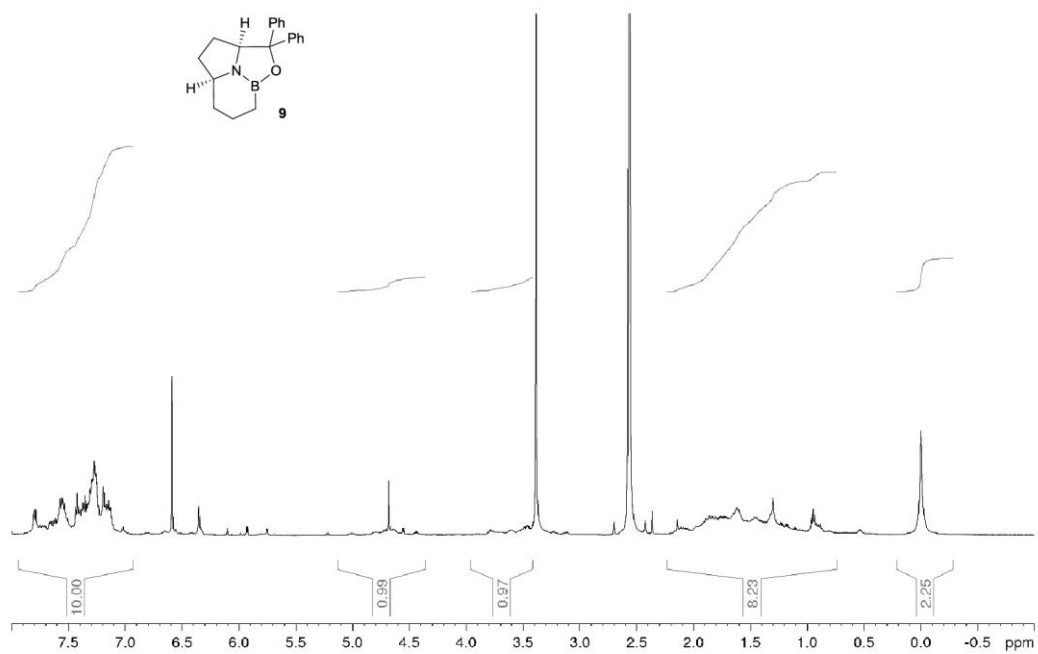
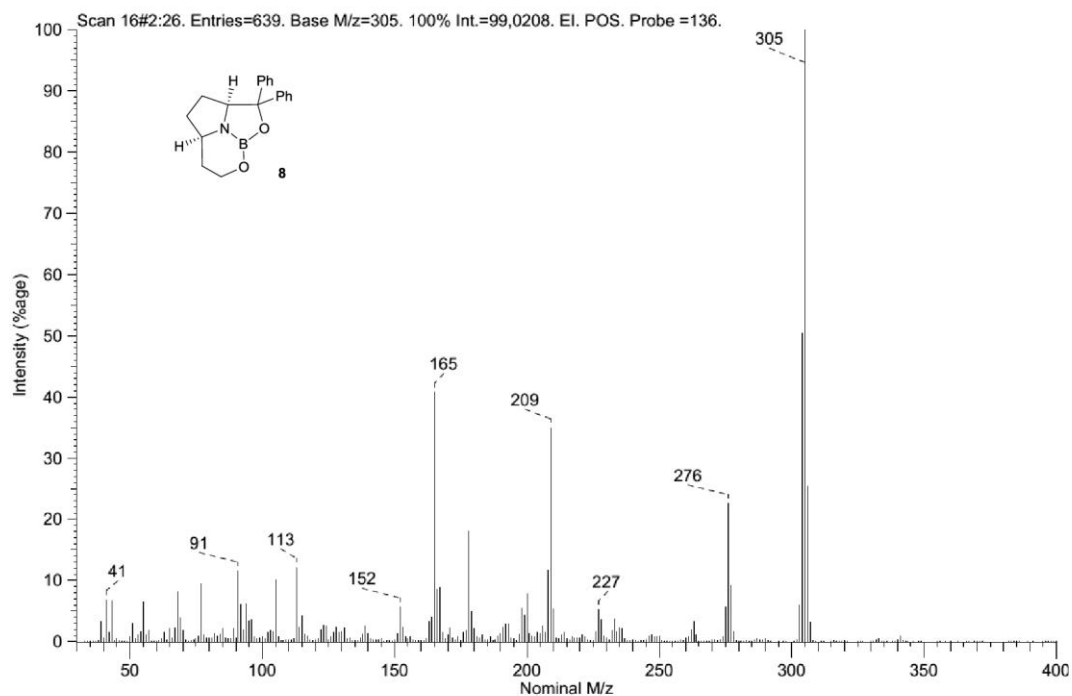
⁴ (a) Kodama, K.; Kanno, A.; Sekine, E.; Hirose, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1877–1882; (b) Lee, D.-S.; Chang, S.-M.; Ho, C.-H.; Lu, T.-J. *Chirality* **2016**, *28*, 65–71; (c) Rast, S.; Modéc, B.; Stephan, M.; Mohar, B. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2112–2120; (d) Hut'ka, M.; Toma, S. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 793–798; (e) Tian, C.; Gong, L.; Meggers, E. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4207–4210.

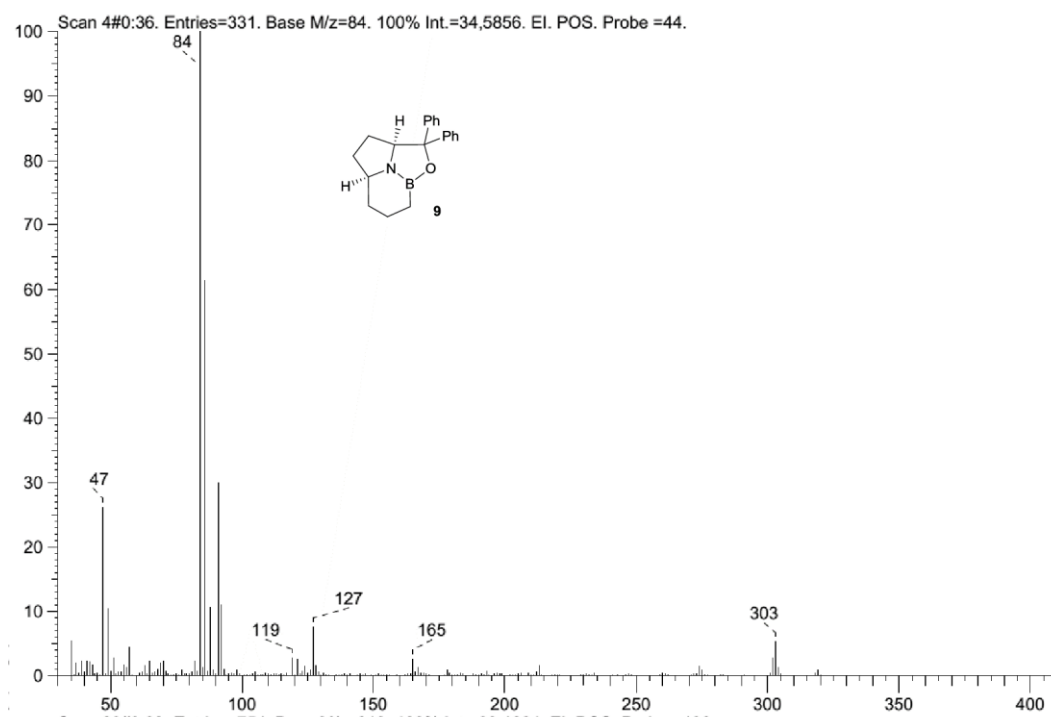
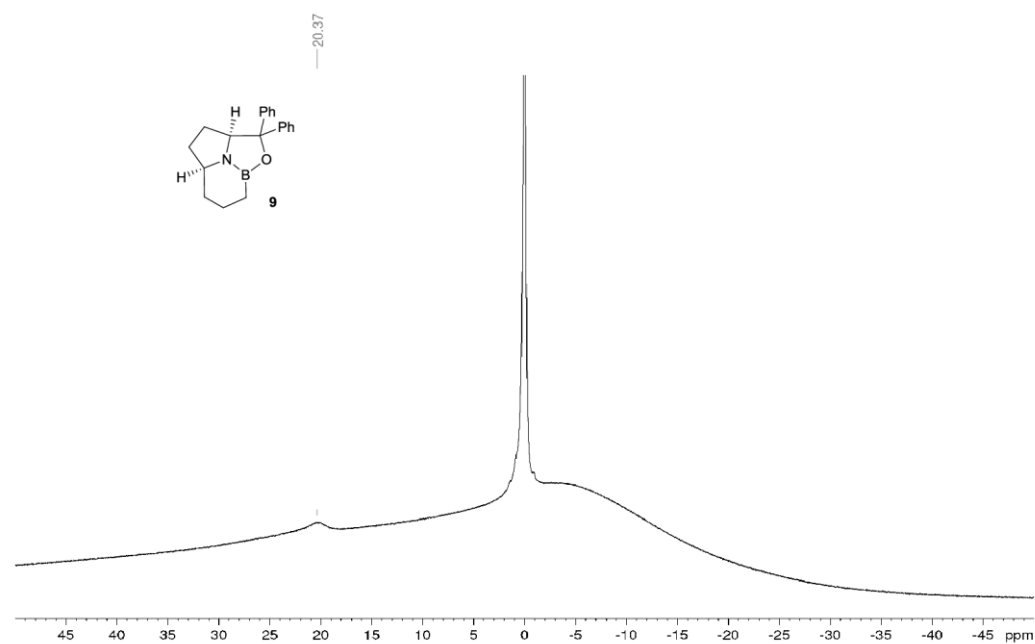
⁵ (a) **2c**: Xiao, J.; Wong, Z. Z.; Lu, Y. P.; Loh, T. P. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1107–1112; (b) **2f**: Kunisu, T.; Oguma, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12937–12939.

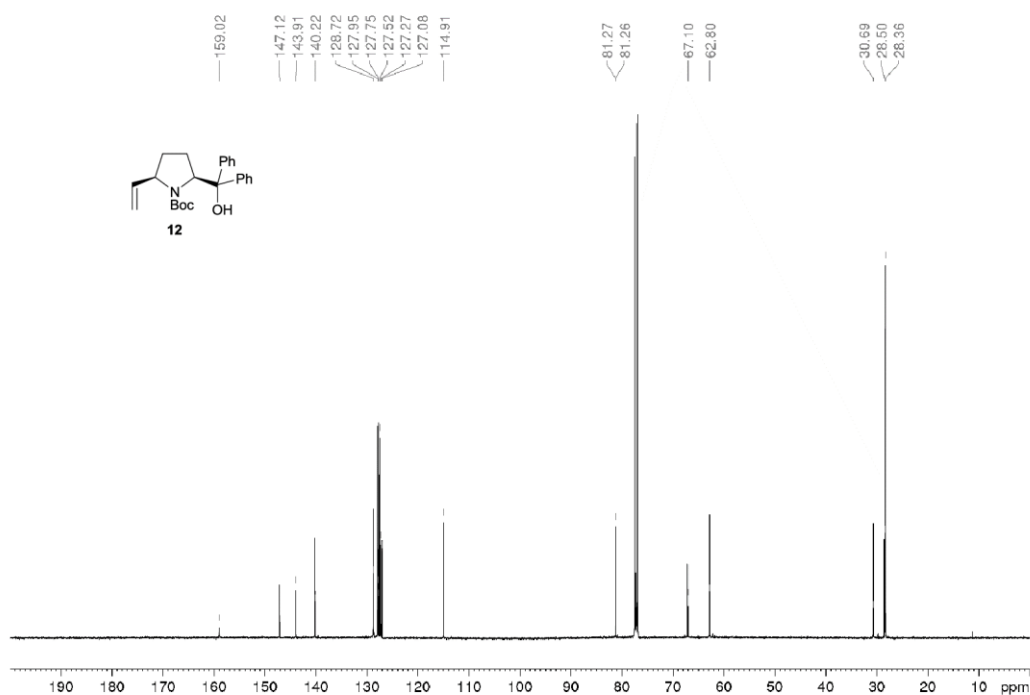
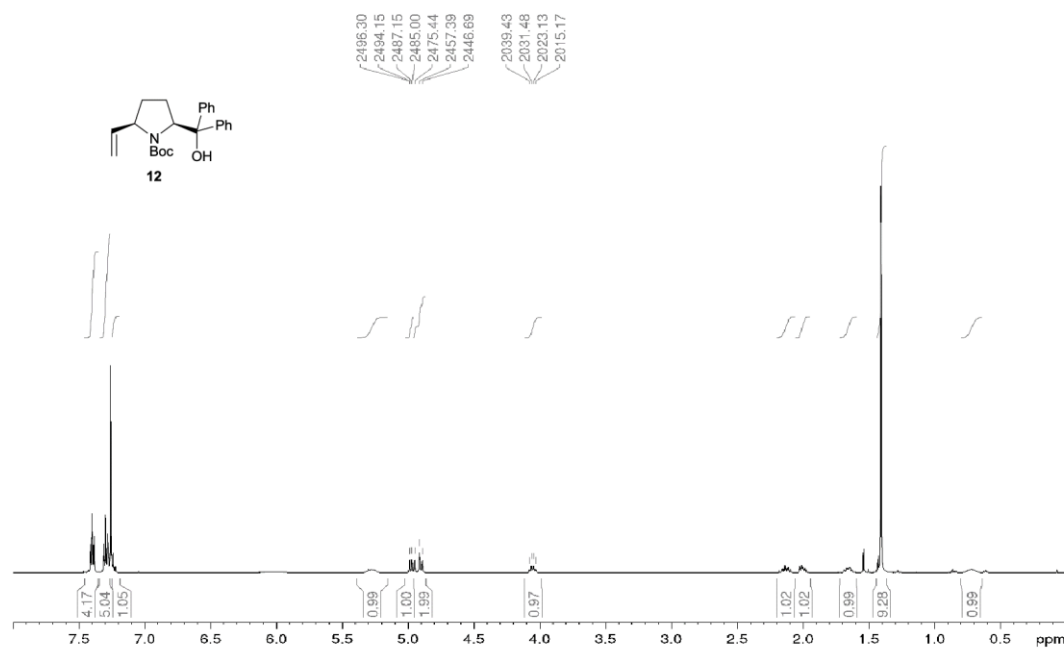
2. Copies of NMR and MS spectra

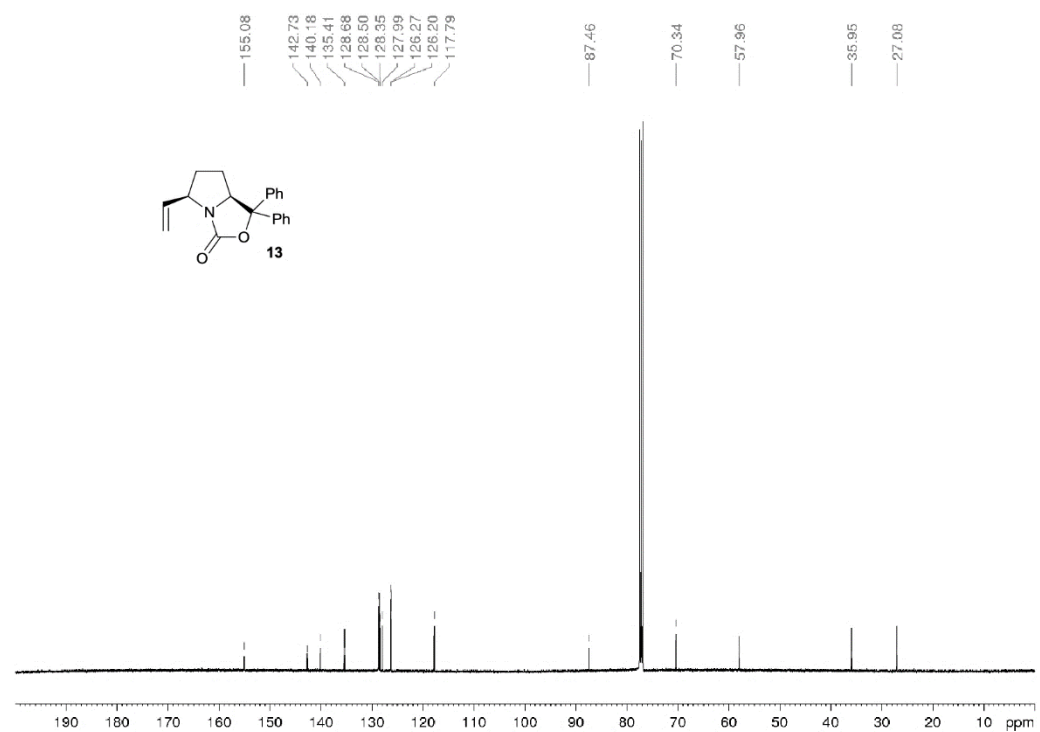
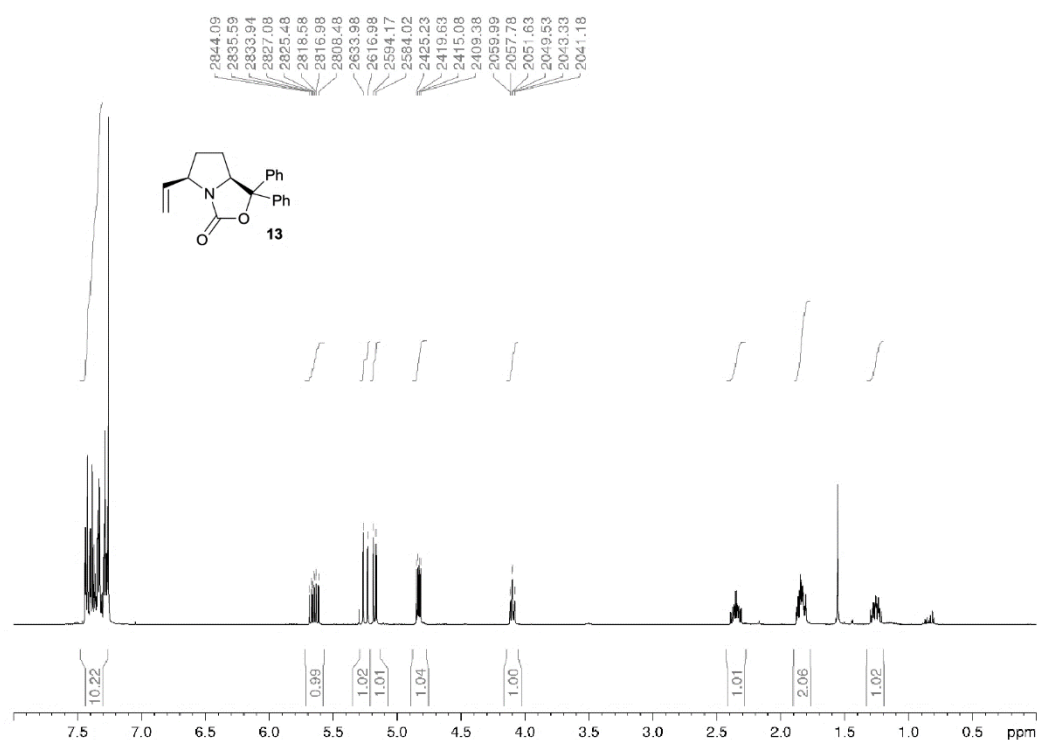
The ^1H NMR, ^{13}C NMR, and GC spectra of all new compounds are listed in numerical order.

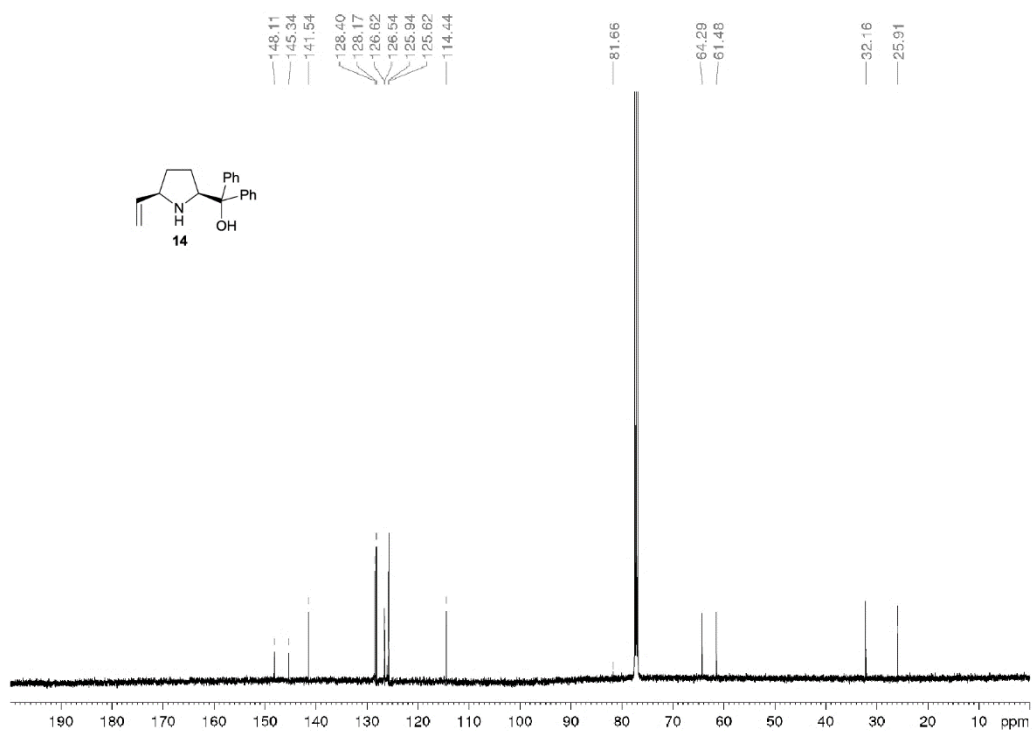
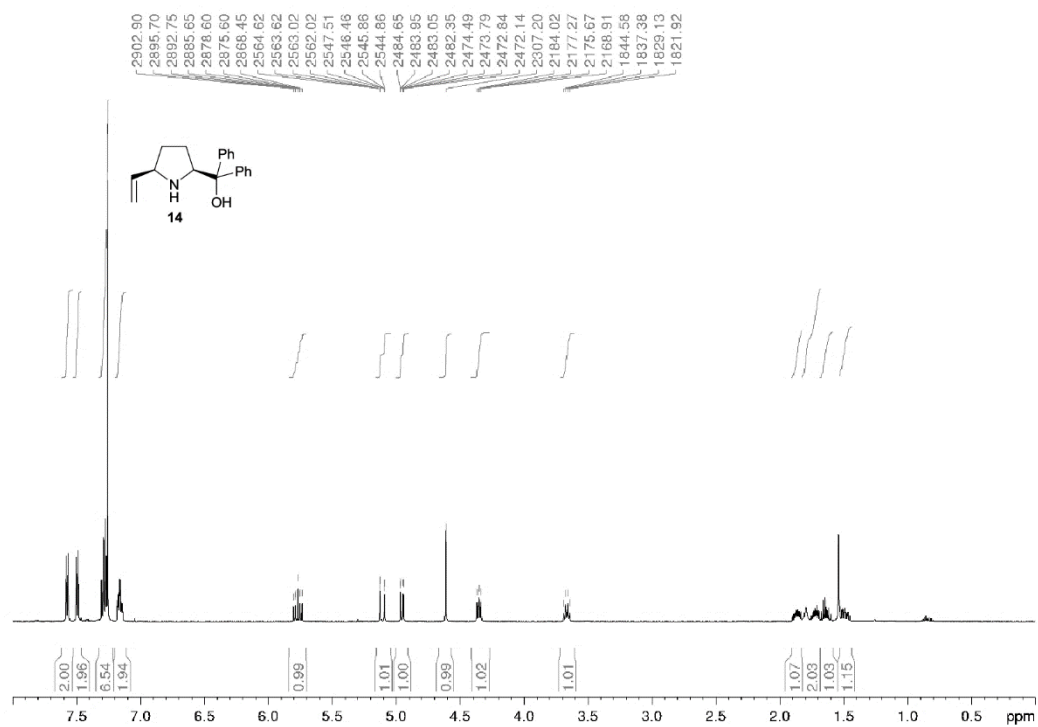


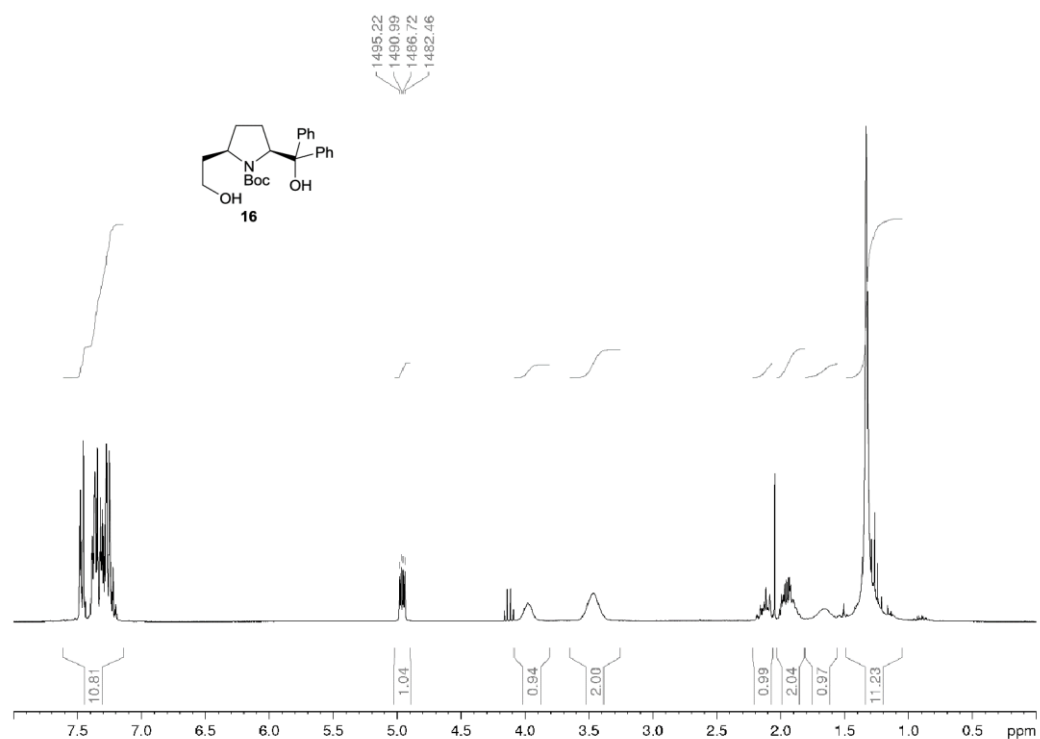
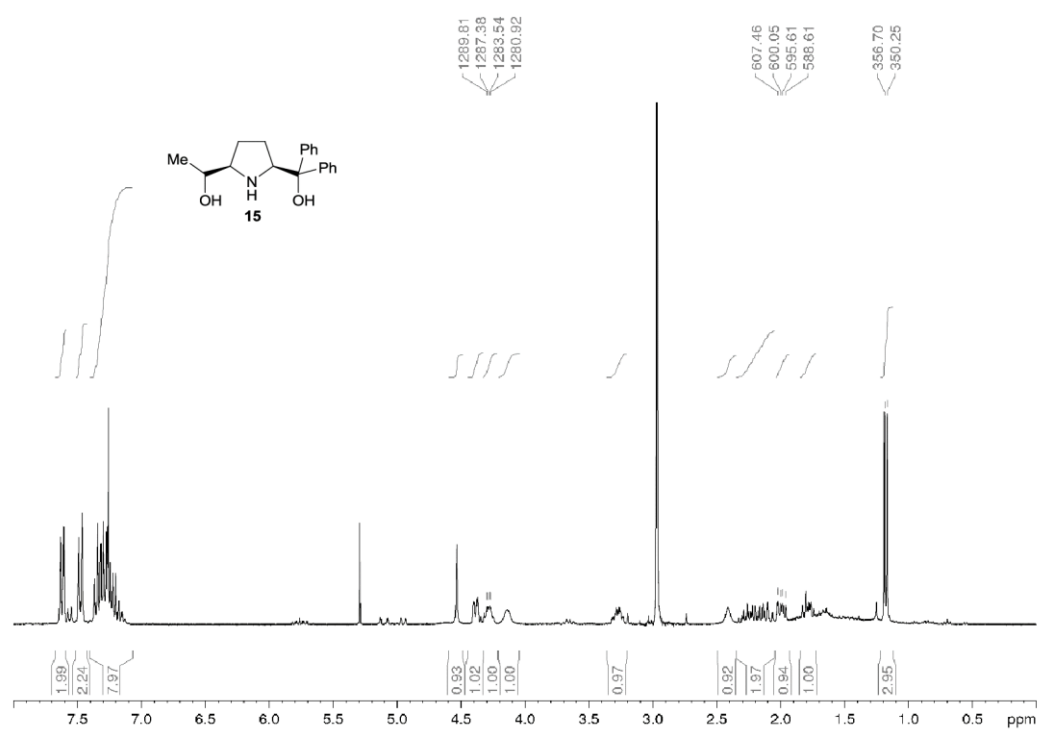


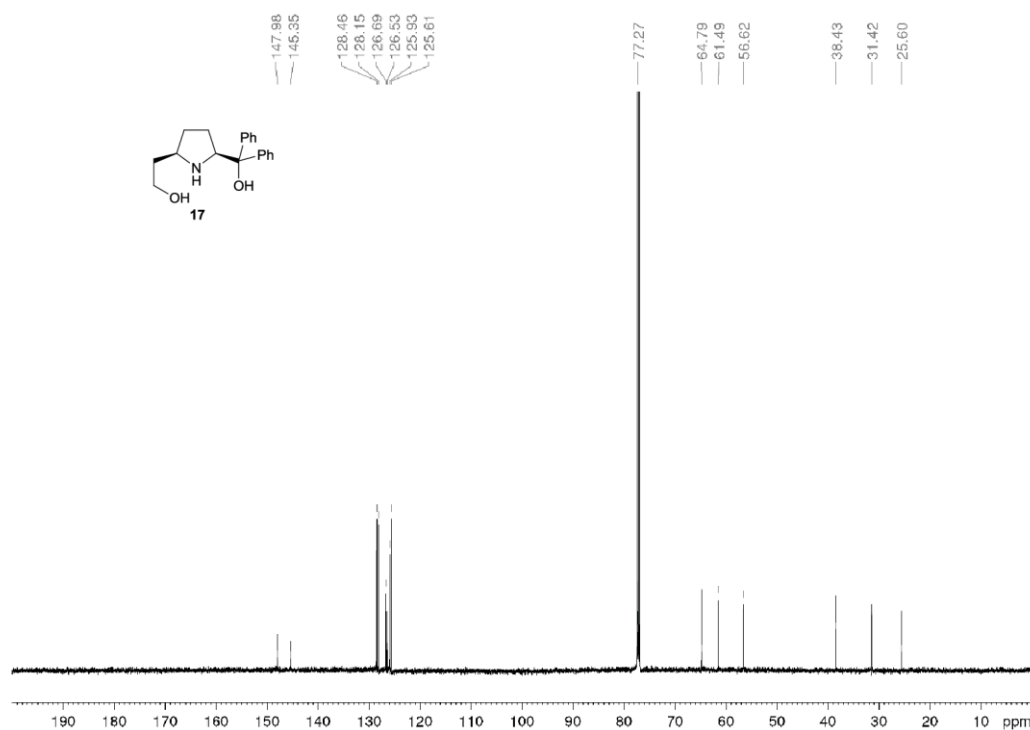
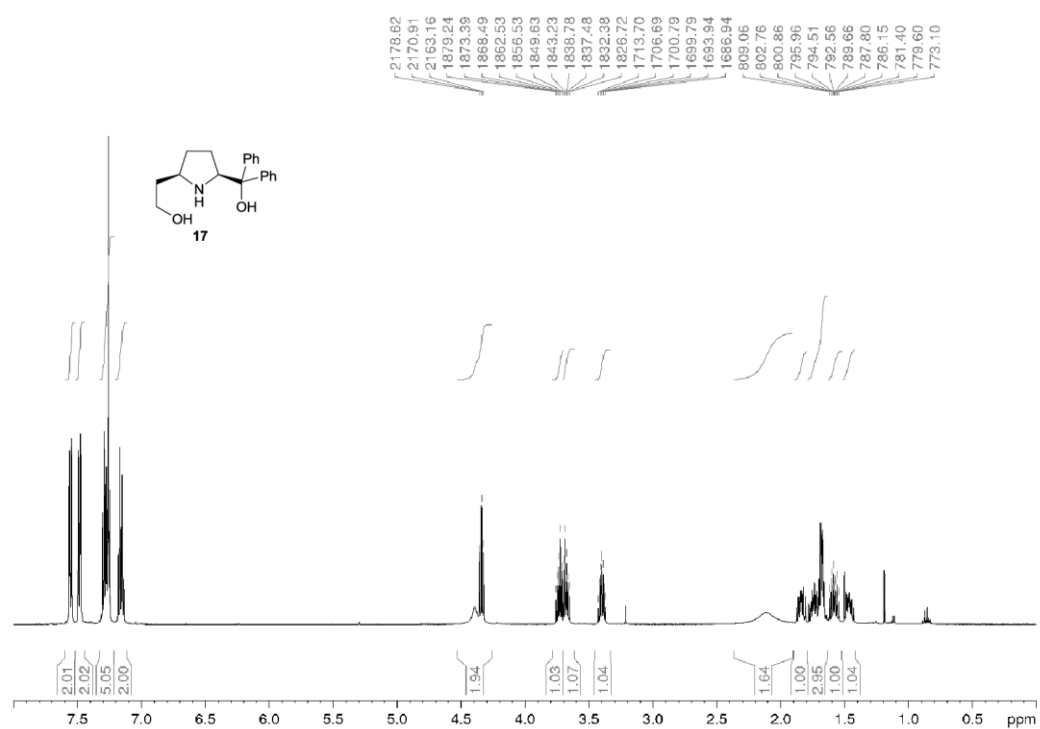


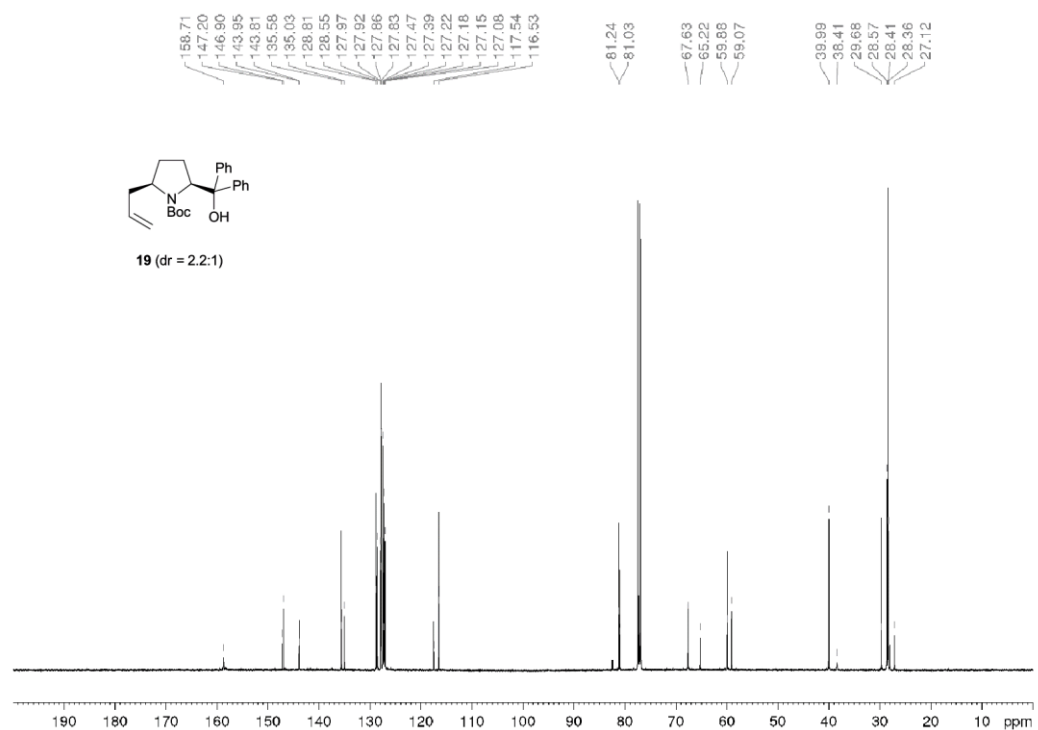
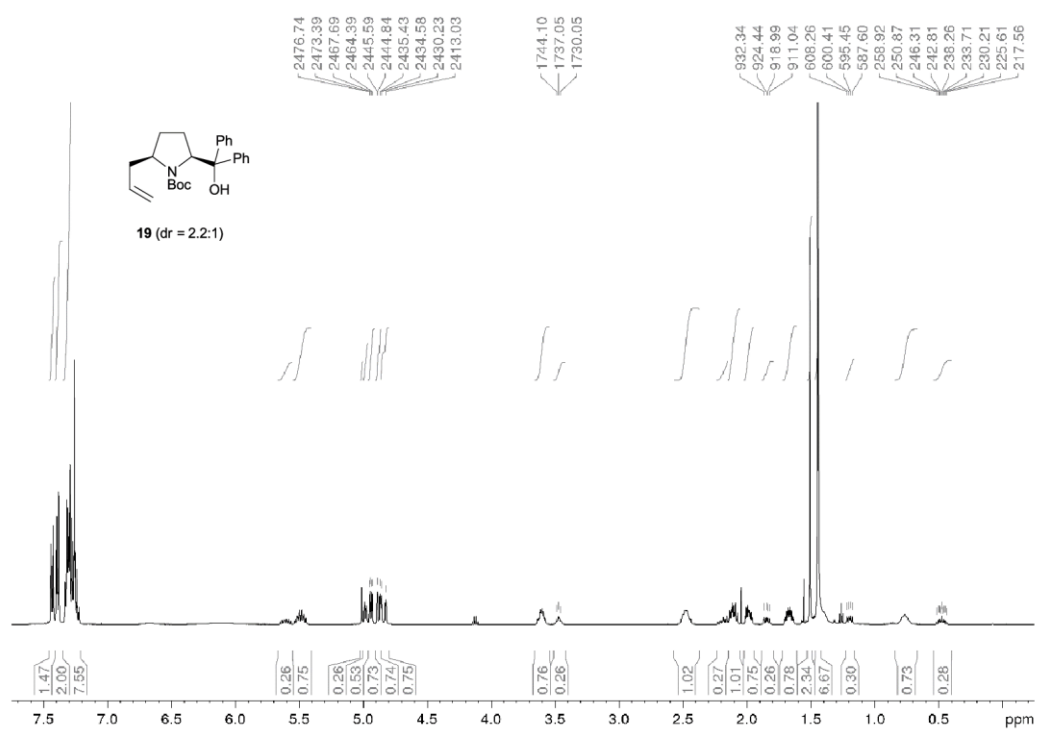


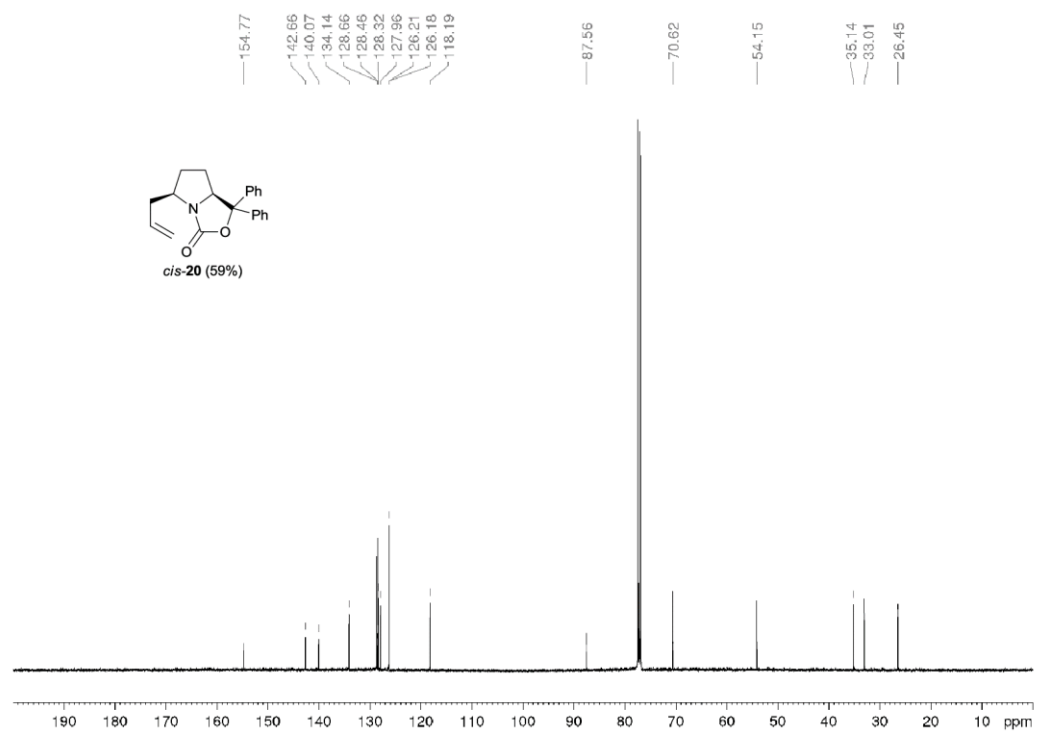
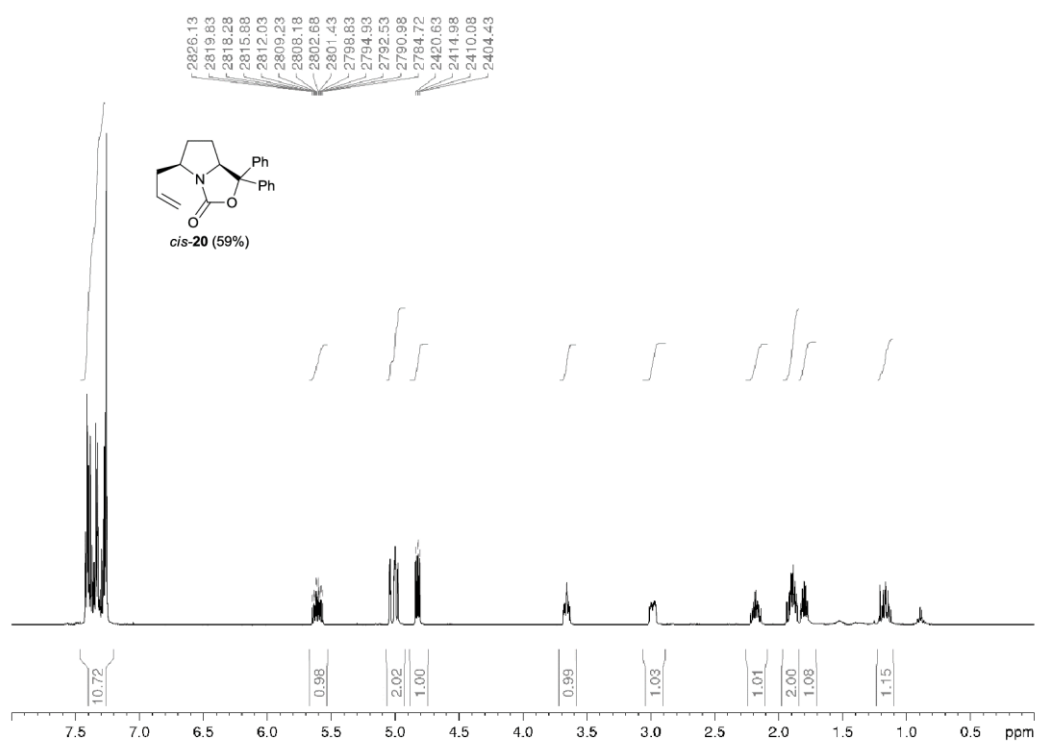


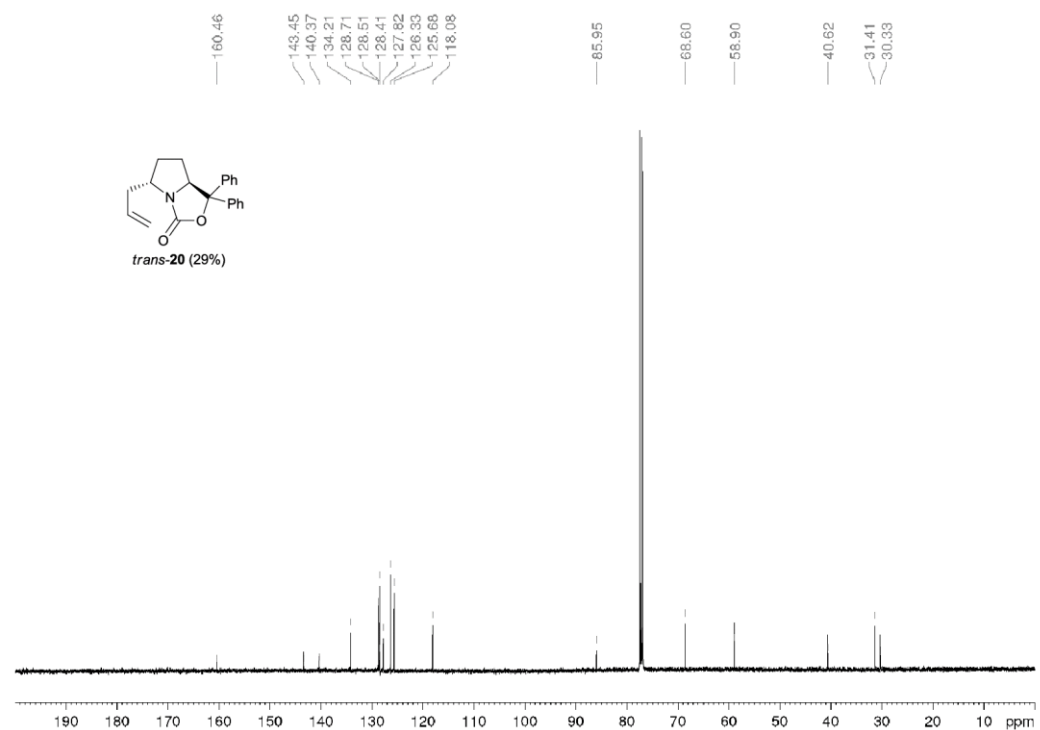
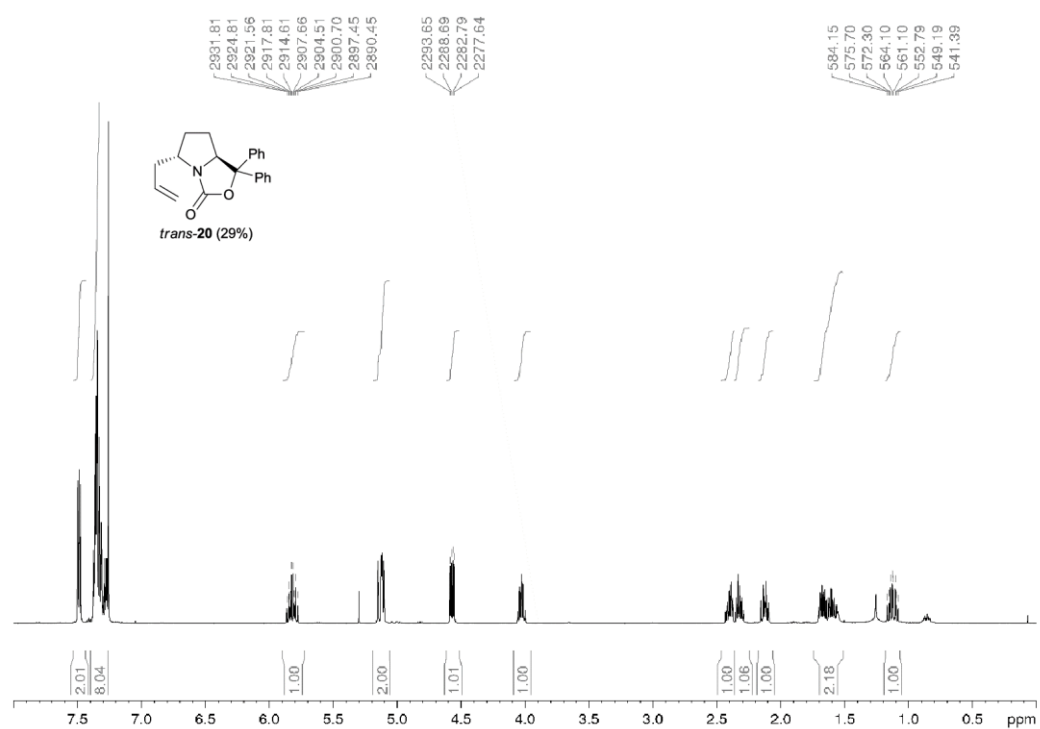


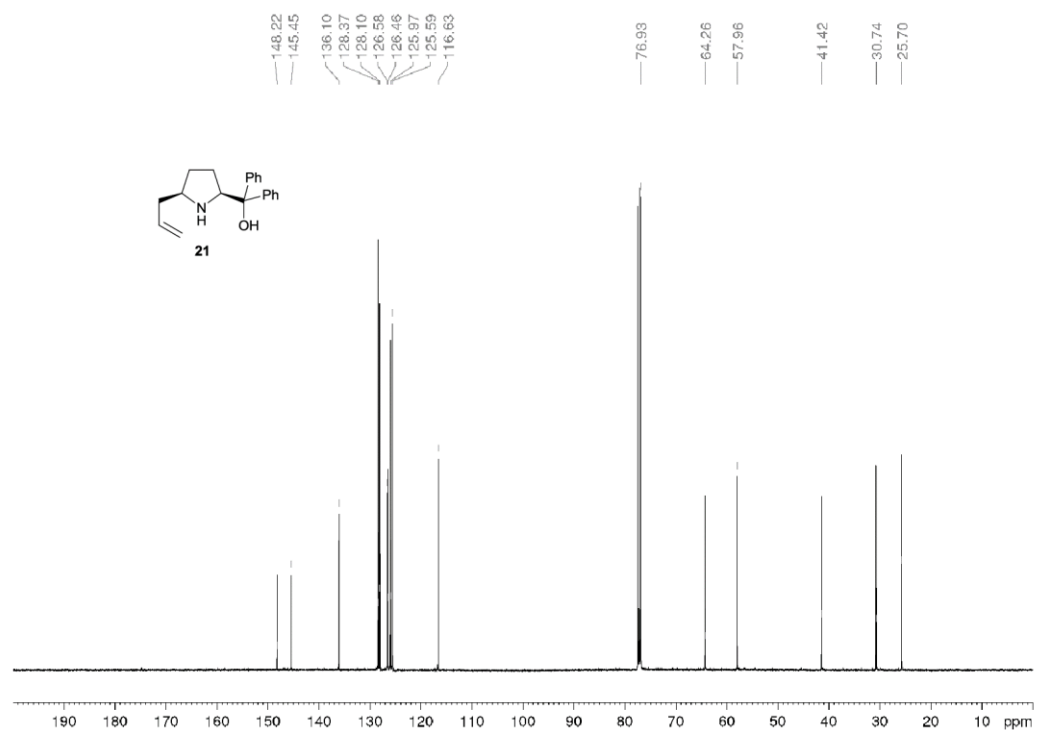
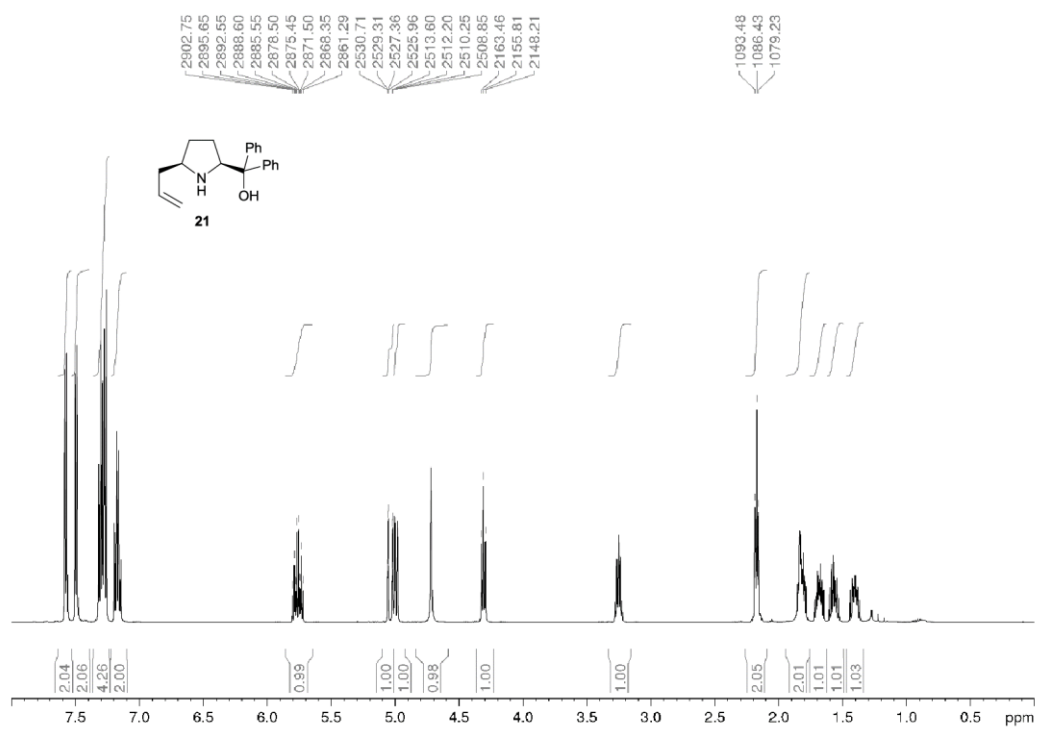


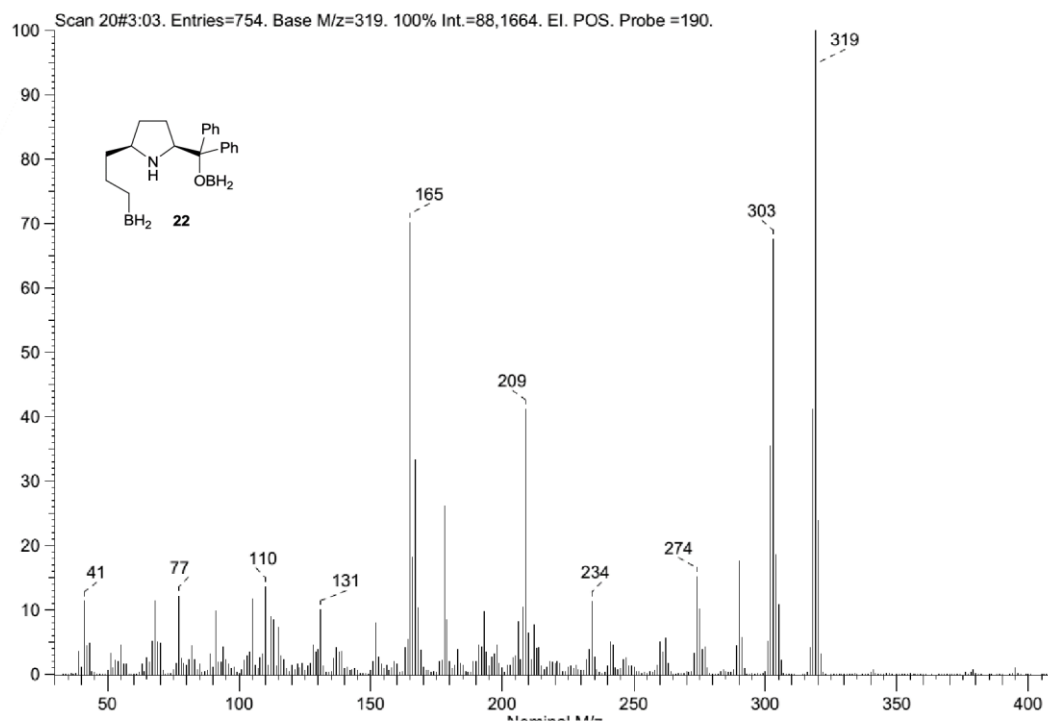
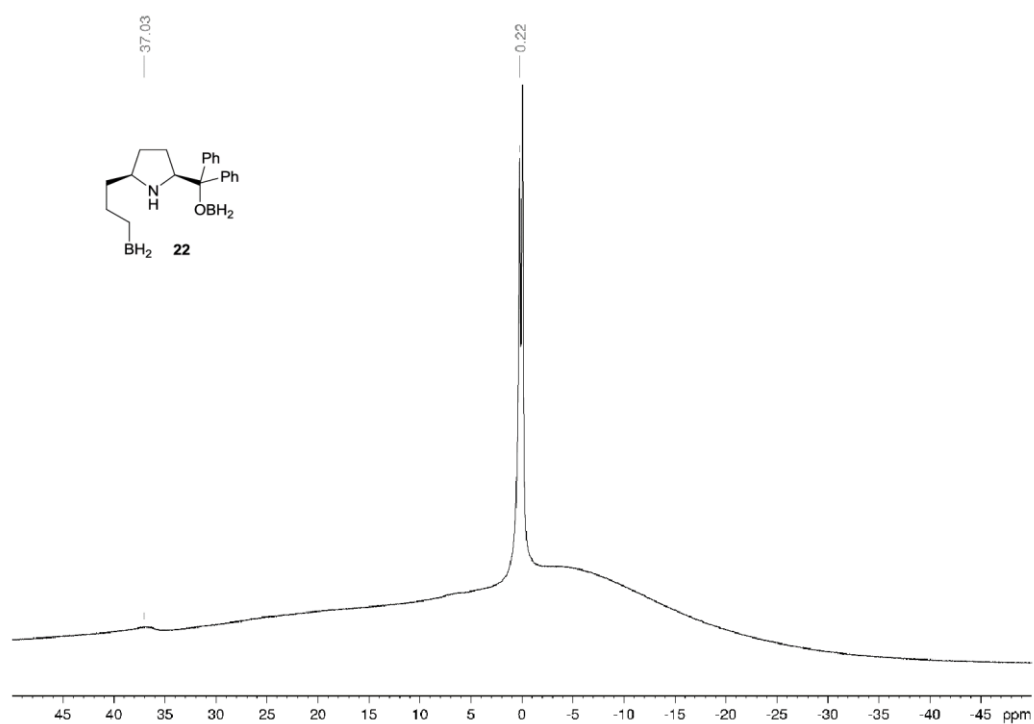




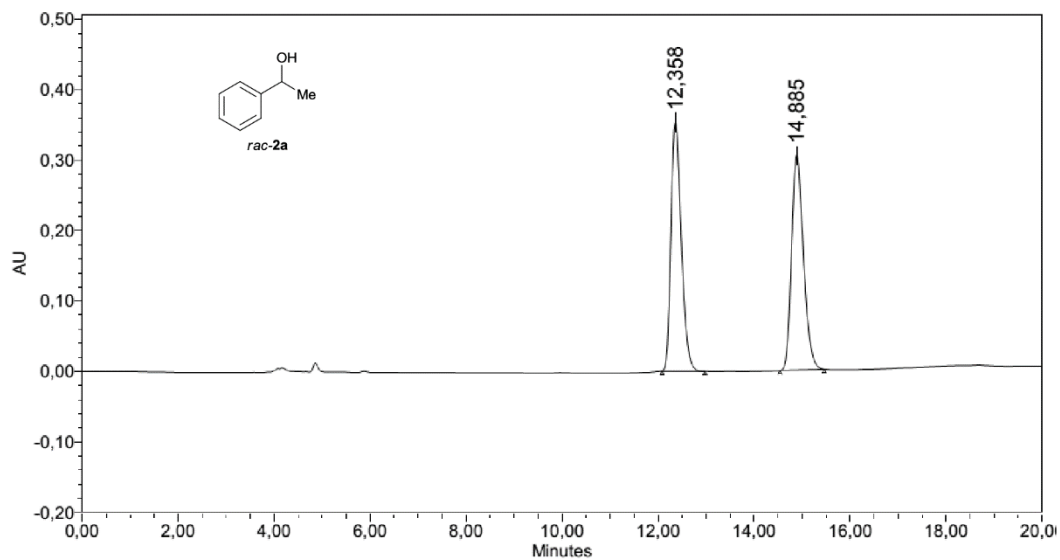




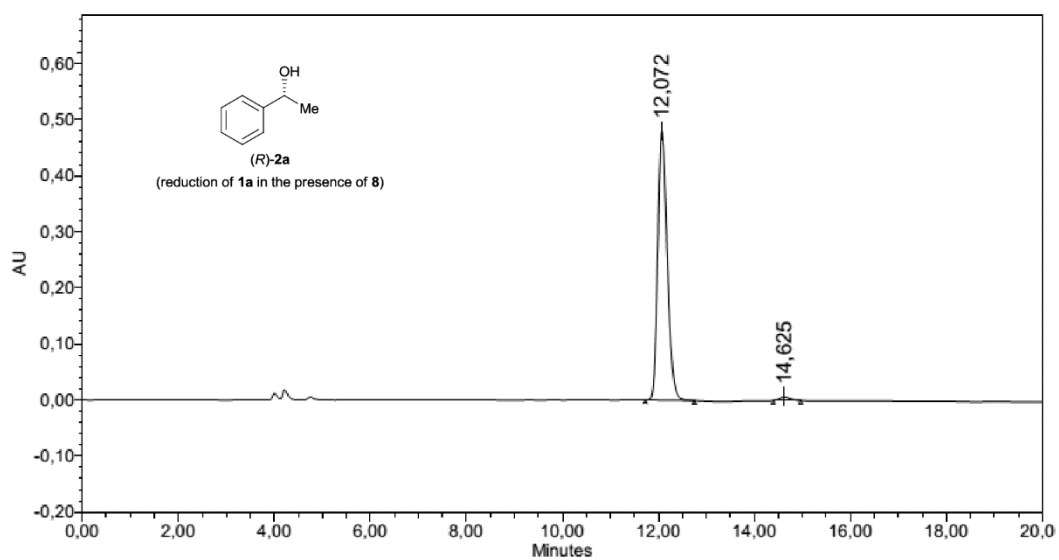




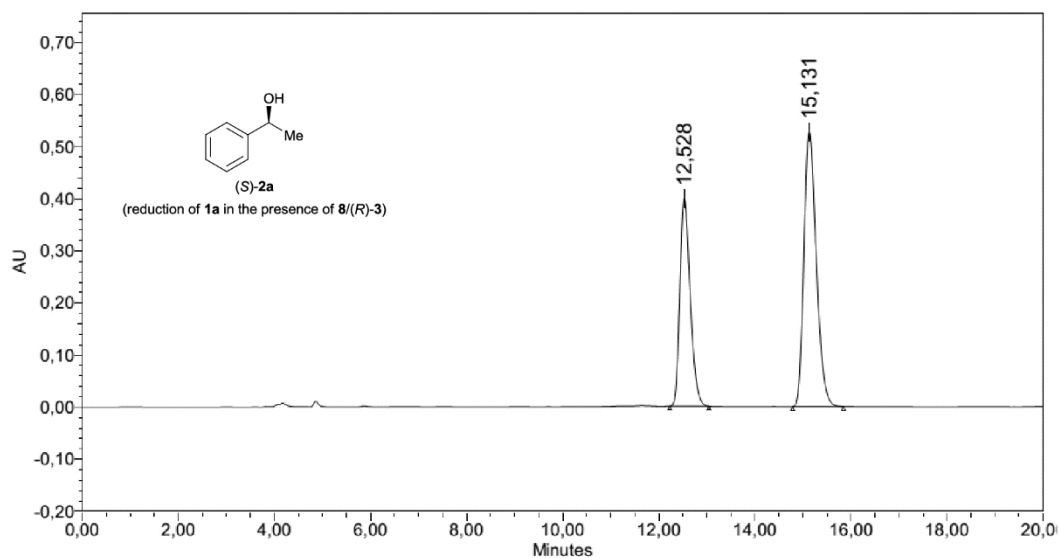
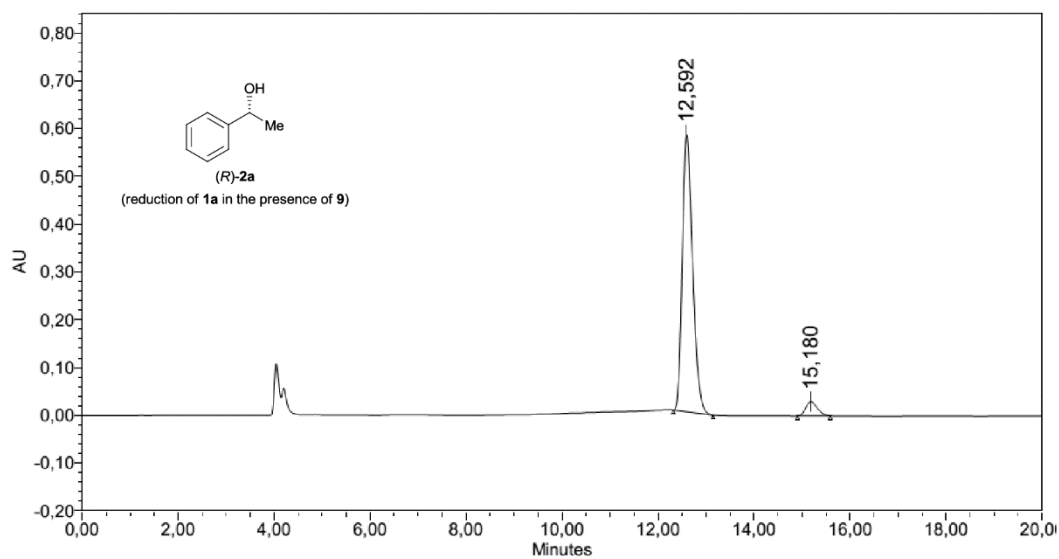
3. Copies of HPLC and GC chromatograms

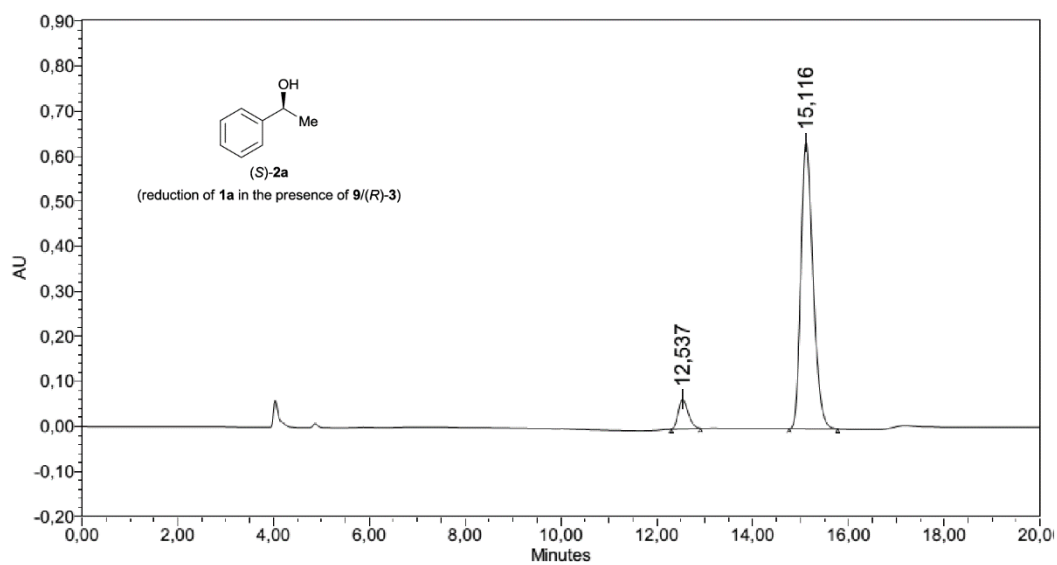


	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	12,36	12,08	12,98	352940	53,63	5179898	49,72
2	14,89	14,54	15,46	305121	46,37	5237225	50,28

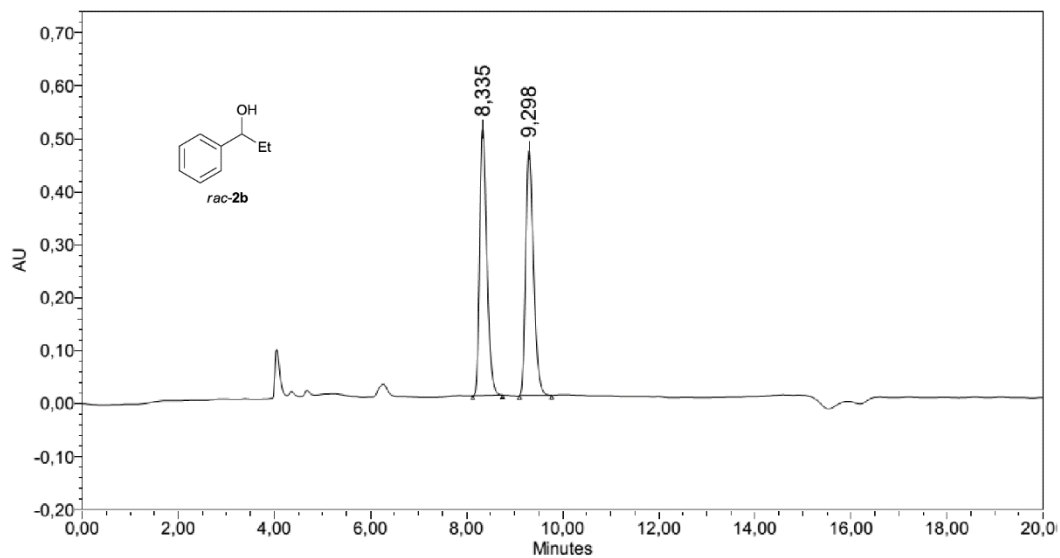


	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	12,07	11,73	12,75	480828	98,64	6575273	98,48
2	14,62	14,39	14,97	6647	1,36	101422	1,52

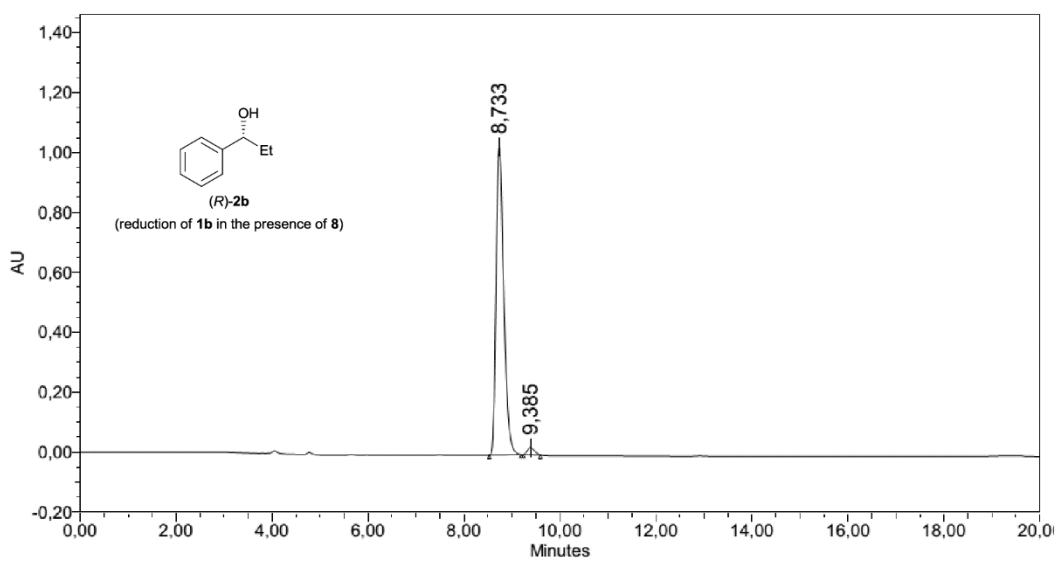




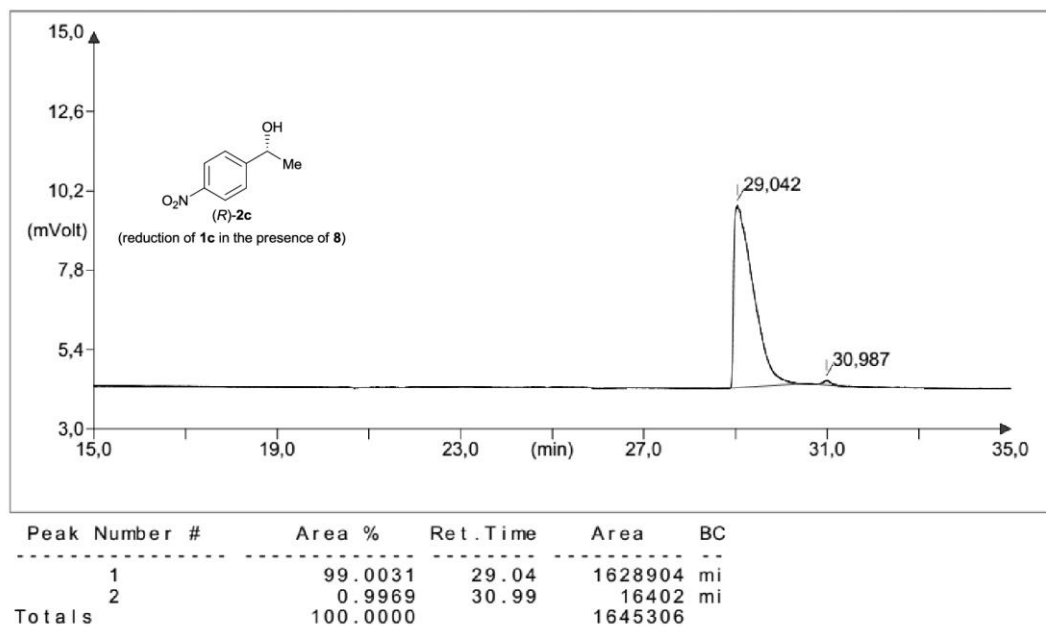
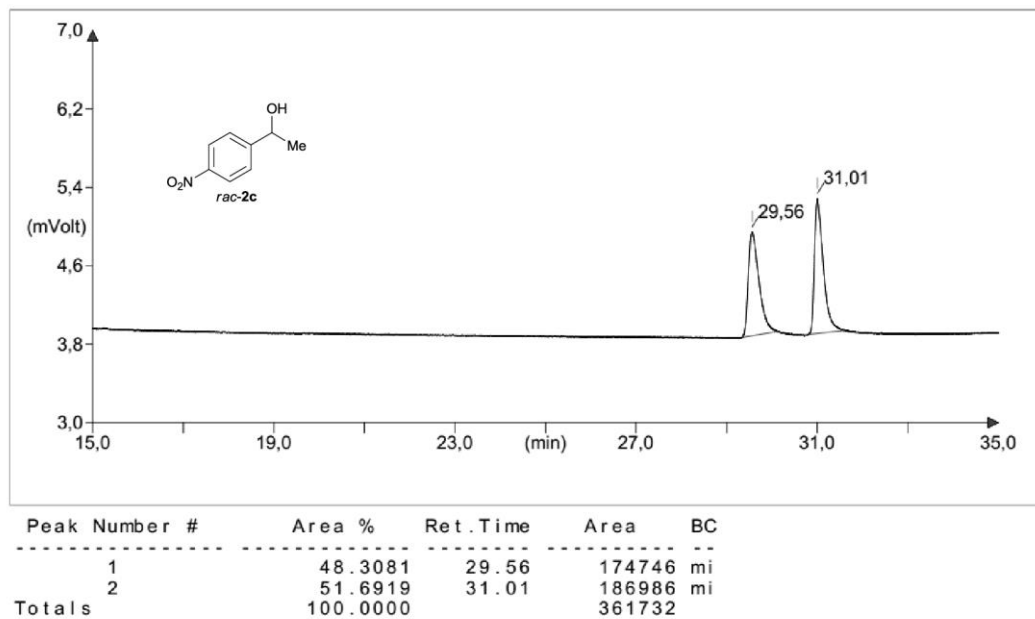
	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	12,54	12,30	12,91	65280	9,32	933728	7,68
2	15,12	14,76	15,78	635350	90,68	11227595	92,32

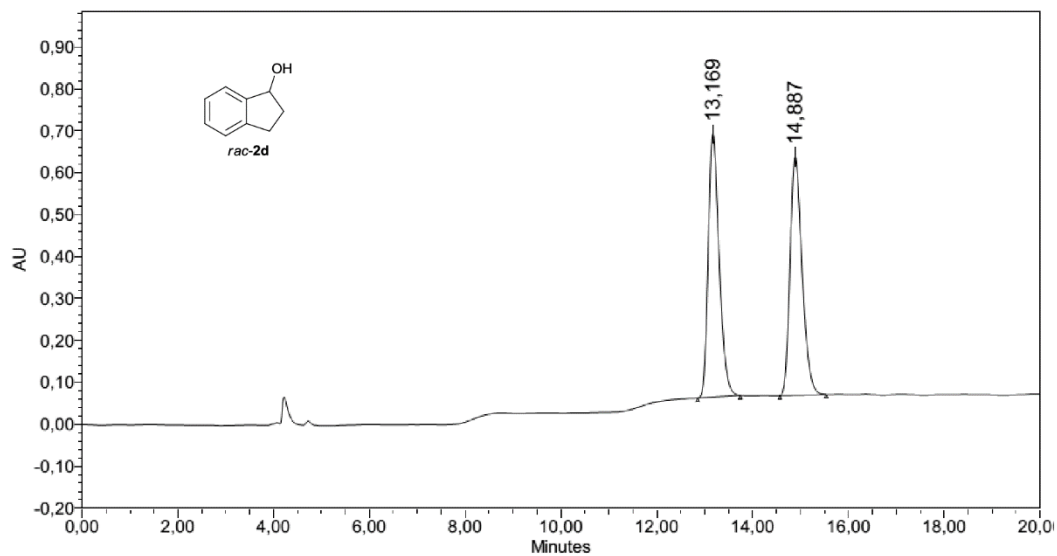


	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	8,33	8,13	8,75	502730	52,07	5262963	49,99
2	9,30	9,10	9,77	462741	47,93	5264255	50,01

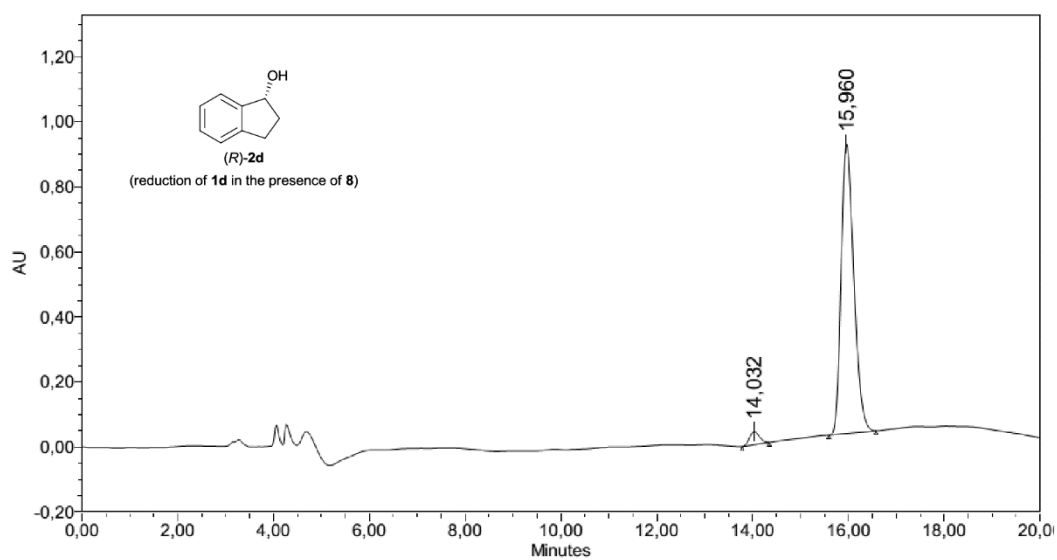


	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	8,73	8,53	9,19	1028436	97,78	11415202	97,95
2	9,39	9,23	9,59	23391	2,22	238551	2,05

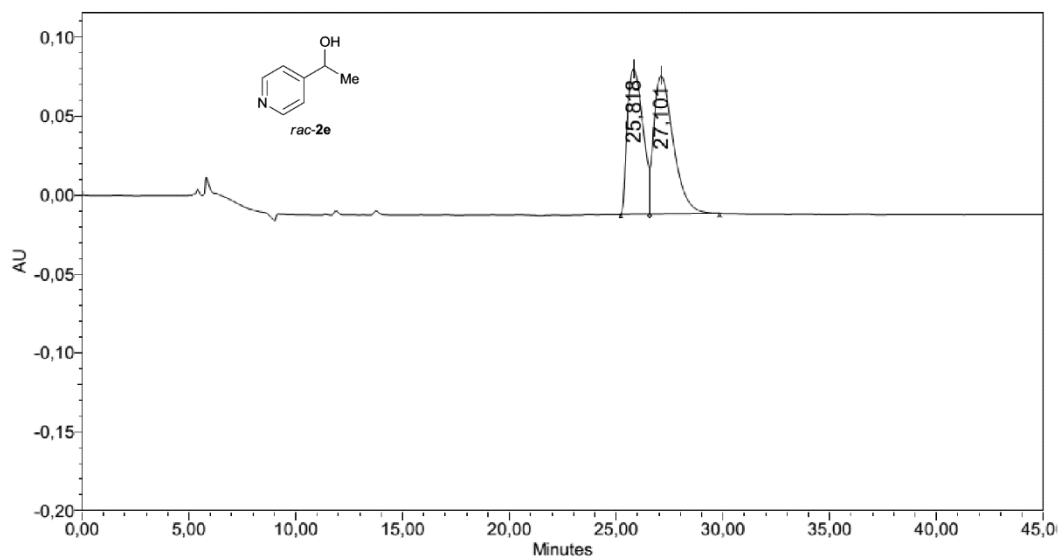




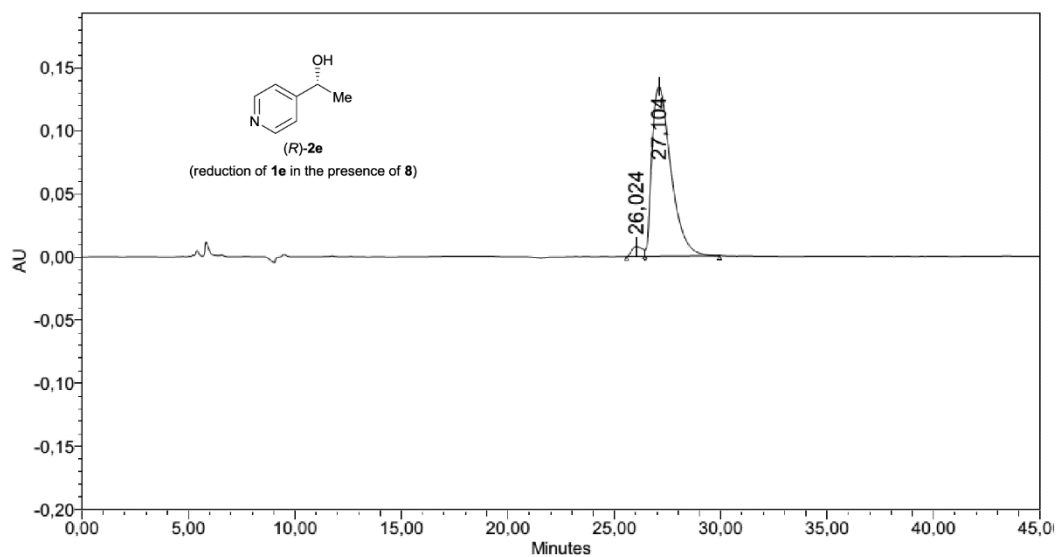
	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	13,17	12,85	13,74	627347	52,46	9929345	50,02
2	14,89	14,57	15,53	568413	47,54	9920527	49,98



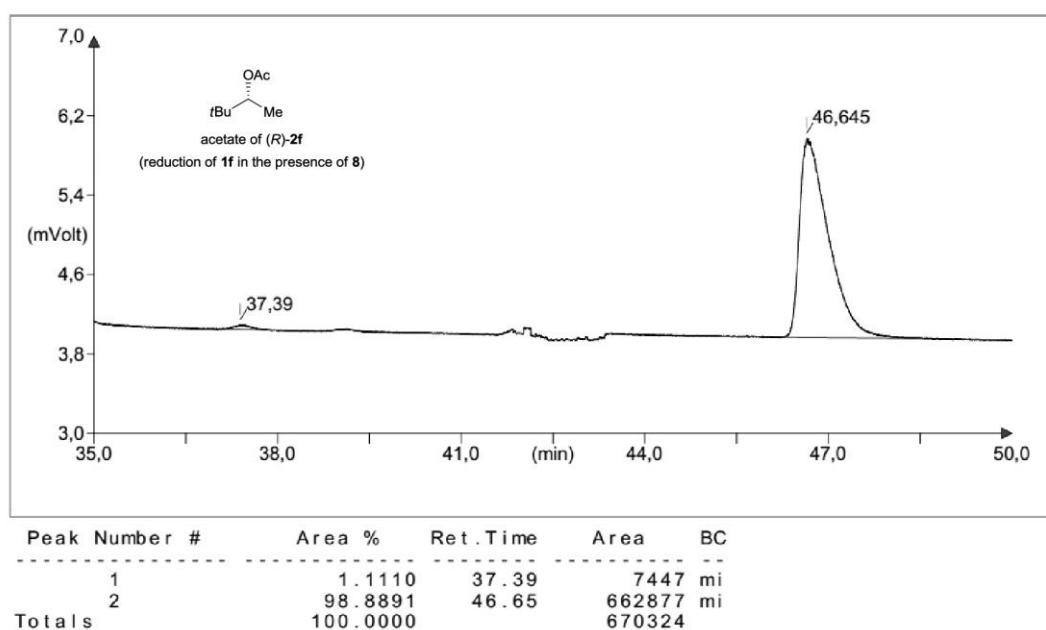
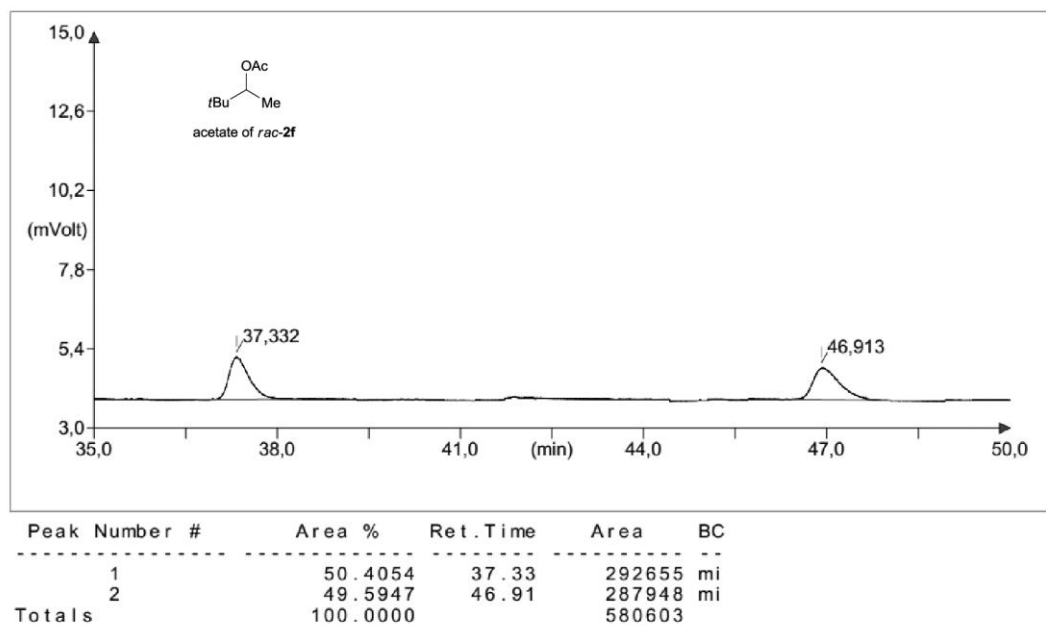
	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	14,03	13,78	14,34	40155	4,32	581176	3,43
2	15,96	15,59	16,58	889160	95,68	16359720	96,57

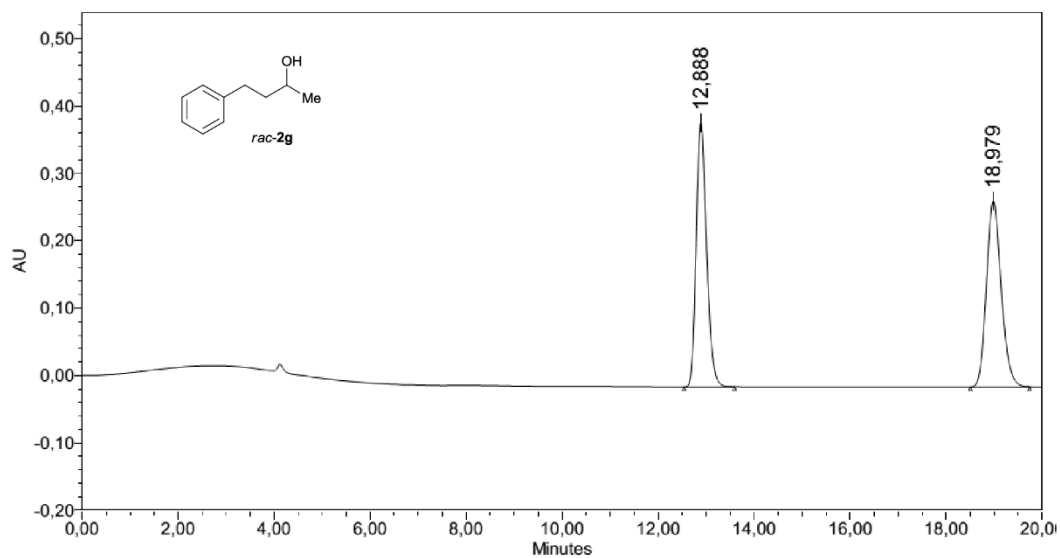


	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	25,82	25,22	29,84	91747	51,23	4584518	45,12
2	27,10	25,22	29,84	87325	48,77	5575947	54,88

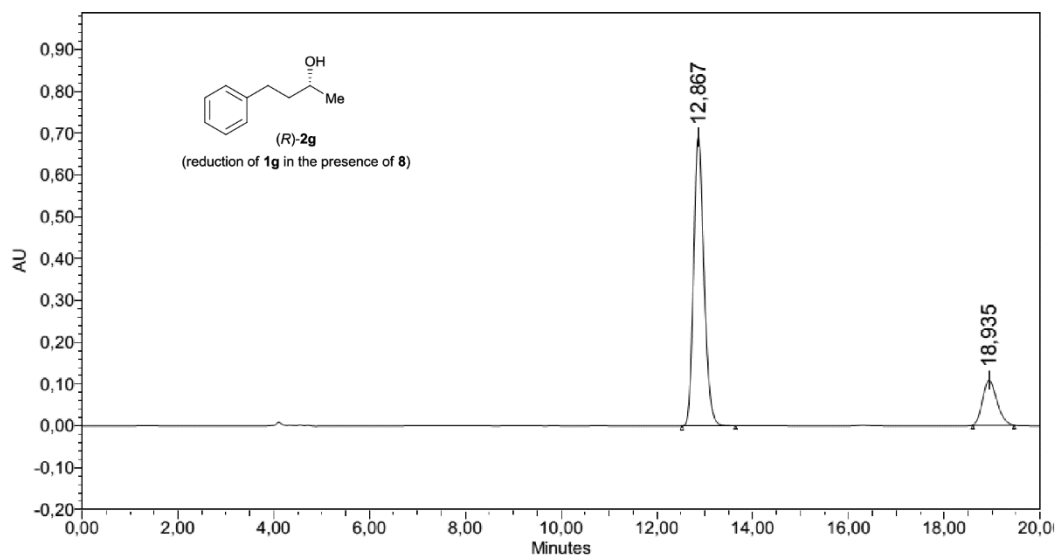


	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	26,02	25,57	29,94	7698	5,43	274489	3,18
2	27,10	25,57	29,94	134138	94,57	8366018	96,82





	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	12,89	12,53	13,59	392173	58,69	5900849	49,91
2	18,98	18,50	19,73	276017	41,31	5923046	50,09



	Ret. Time	Start (min)	End (min)	Height	% Height	Area	% Area
1	12,87	12,53	13,64	690171	86,55	10397532	82,36
2	18,93	18,59	19,46	107255	13,45	2226783	17,64

8. Publikationsliste

J. Kaldun, A. Krimalowski and M. Breuning, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2492-2495.

„Enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by tricyclic 1,3,2-oxazaborolidines“

J. Kaldun, F. Prause, D. Scharnagel, F. Freitag and M. Breuning, *ChemCatChem* **2016**, 8, 1846-1856.

„Evaluation of 5-*cis*-Substituted Prolinamines as Ligands in Enantioselective, Copper-Catalyzed Henry Reactions“

F. Prause, J. Kaldun, B. Arensmeyer, B. Wennemann, B. Fröhlich, D. Scharnagel, M. Breuning, *Synthesis* **2015**, 47, 575-586.

„Flexible and Modular Syntheses of Enantiopure 5-*cis*-Substituted Prolinamines from L-Pyroglutamic Acid“

D. Scharnagel,* F. Prause,* J. Kaldun,* R. G. Haase, M. Breuning, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6623-6625. (*Gleicher Beitrag der Autoren).

„(2*S*,5*R*)-2-Methylaminomethyl-1-methyl-5-phenylpyrrolidine, a chiral diamine ligand for copper(II)-catalysed Henry reactions with superb enantiocontrol“

F. Prause,* J. Kaldun,* D. Scharnagel,* *ORCHEM* **2014**. (*Gleicher Beitrag der Autoren).

„5-*cis*-Substituierte Prolinamine – neue, privilegierte Liganden für hochgradig enantioselektive Henry-Reaktionen“ (Posterbeitrag)

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Matthias Breuning für die interessante Themenstellung, die stete Diskussionsbereitschaft und Unterstützung durch optimale Arbeitsbedingungen. Weiterhin möchte ich mich für das entgegengebrachte Vertrauen in meine Arbeit und die Möglichkeit zur Teilnahme an verschiedenen wissenschaftlichen Konferenzen bedanken.

Bei den Arbeitskollegen Christian Beck, Jessica Goller, Felix Prause, Dagmar Scharnagel Dr. Marc-André Schneider und Alexander Streit möchte ich mich für die gute und erfolgreiche Zusammenarbeit und die schöne Zeit bedanken.

Mein Dank gilt auch den Ehemaligen des Arbeitskreises, vor allem Nicklas Deibl, Johannes Wunderlich, Martin Völkel, Robert Haase und René Schmidt für die stete Diskussionsbereitschaft und die anregenden Gespräche auch nach Feierabend.

Auch allen Praktikanten, sowie meinen Bachelorstudenten Frederik Freitag und Alexander Krimalowski möchte ich für ihren Einsatz danken.

Weiterhin möchte ich mich bei den Kollegen im Arbeitskreis Schobert, Marina Harras, Dr. Anders Krosky, Dr. Cornelia Spörlein-Güttler, Dr. Sebastian Loscher, Dr. Matthias Göhl, Dr. Michael Ostermeier, Karl Kempf und Markus Winterer für die unterhaltsamen Diskussionen und die Unterstützung auf dem kleinen Dienstweg bedanken.

Frau Dr. Ulrike Lacher möchte ich für die Messung verschiedener Massenspektren und die interessanten Gespräche danken. Für die Aufnahme unzähliger NMR-Spektren gebührt Frau Kerstin Hannemann Dank. Erwähnt werden soll hier auch Herr Dr. Claus Hölzel, der mich bei der Beschaffung von Verbrauchsmaterial und Glasgeräten für das Grundpraktikum „Organische Chemie für Biologiestudenten“ unterstützt hat.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und Geschwistern, die mir stets den Rücken frei gehalten haben. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

10. (Eidesstattliche) Versicherungen und Erklärungen

(§ 5 Nr. 4 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass keine Tatsachen vorliegen, die mich nach den gesetzlichen Bestimmungen über die Führung akademischer Grade zur Führung eines Doktorgrades unwürdig erscheinen lassen.

(§ 8 S. 2 Nr. 5 PromO)

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, dass die elektronische Fassung meiner Dissertation unter Wahrung meiner Urheberrechte und des Datenschutzes einer gesonderten Überprüfung hinsichtlich der eigenständigen Anfertigung der Dissertation unterzogen werden kann.

(§ 8 S. 2 Nr. 7 PromO)

Hiermit erkläre ich eidesstattlich, dass ich die Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

(§ 8 S.2 Nr. 8 PromO)

Ich habe die Dissertation nicht bereits zur Erlangung eines akademischen Grades anderweitig eingereicht und habe auch nicht bereits diese oder eine gleichartige Doktorprüfung endgültig nicht bestanden.

(§ 8 S.2 Nr. 9 PromO)

Hiermit erkläre ich, dass ich keine Hilfe von gewerblichen Promotionsberatern bzw.-vermittlern in Anspruch genommen habe und auch künftig nicht nehmen werde.

.....

Ort, Datum, Unterschrift